

BOVINES ELASTIN ALS HETEROLOGES TRANSPLANTAT

Untersuchungen am Meerschweinchen

MICHAEL RÖCKEN

Disbui. München

1987



Aus dem Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Lehrstuhl für Anatomie II, insbesondere Allgemeine Anatomie,
Histologie und Embryologie
Vorstand: Prof. Dr. F. Sinowatz
Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. I. Rüsse

BOVINES ELASTIN ALS HETEROLOGES TRANSPLANTAT
(Untersuchungen am Meerschweinchen)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Michael Röcken
aus
Kempfenhausen

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. F. Sinowatz

Korreferent: Priv.Do. Dr. Dr.habil. R. Köstlin

Tag der Promotion: 27. Februar 1987

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung	1
B. Die Entstehung der Familie	2
C. Die Entwicklung der Familie	3
D. Die Bedeutung der Familie	4
E. Die Aufgaben der Familie	5
F. Die Probleme der Familie	6
G. Die Zukunft der Familie	7
H. Die Familie als Lebensgemeinschaft	8
I. Die Familie als soziales System	9
J. Die Familie als kulturelle Einheit	10
K. Die Familie als wirtschaftliche Einheit	11
L. Die Familie als politische Einheit	12
M. Die Familie als religiöse Einheit	13
N. Die Familie als ethische Einheit	14
O. Die Familie als ästhetische Einheit	15
P. Die Familie als wissenschaftliche Einheit	16
Q. Die Familie als künstlerische Einheit	17
R. Die Familie als literarische Einheit	18
S. Die Familie als musikalische Einheit	19
T. Die Familie als sportliche Einheit	20
U. Die Familie als gesellschaftliche Einheit	21
V. Die Familie als weltanschauliche Einheit	22
W. Die Familie als lebenspraktische Einheit	23
X. Die Familie als lebensdienliche Einheit	24
Y. Die Familie als lebenserhaltende Einheit	25
Z. Die Familie als lebensschaffende Einheit	26

Für Claudia und meine Eltern

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

A. Einleitung.....	1
B. Literatur.....	2
C. Eigene Untersuchungen.....	13
1. Material und Technik.....	13
a. Elastinpräparationen.....	13
b. Versuchsanordnung.....	16
c. Technik der Implantation.....	17
d. Probenentnahme und histologische Bearbeitung.....	18
2. Histologische Ergebnisse.....	19
a. Versuchsgruppe I Elastin, lyophilisiert.....	19
b. Versuchsgruppe II Elastin, in PBS-Lösung eingelegt.....	28
c. Versuchsgruppe III Elastin, getrocknet und vakuum- verpackt.....	38
d. Versuchsgruppe IV Elastin, getrocknet und in Glyze- rin eingelegt.....	49
D. Diskussion der Ergebnisse.....	58
E. Zusammenfassung.....	66
F. Summary.....	68
G. Literaturverzeichnis.....	70

A. Einleitung

Organverpflanzungen als die jüngste Entwicklungsphase der Chirurgie haben neue, weitreichende Fragenkomplexe eröffnet. Sie betreffen nicht nur medizinische Belange, sondern bedürfen auch rechtlicher, ethischer und psychologischer Erörterung.

Unter Transplantation im technischen Sinn verstehen Zenker, Deucher und Schink (1973) "medizinische Behandlungen zu Heilzwecken durch Verpflanzung von Körperteilen (im weitesten Sinn, aber im Unterschied zu den Trans- und Infusionen von Körperflüssigkeiten) des eigenen Körpers, des Körpers eines anderen Menschen, eines Toten oder eines lebenden oder toten Tieres in den Körper des Patienten".

Aus dieser Definition ergeben sich zahlreiche limitierende Faktoren für die vitale Organverpflanzung, die mit dem Einsatz alloplastischen Materials auszuschalten wären. Verwendete Kunststoffprodukte wiesen vielseitige Nachteile auf. Deshalb wird derzeit an der Optimierung der Struktur und Physiologie des biologischen Materials gearbeitet, mit dem Ziel, dieses für den Empfängerorganismus nutzbar zu machen.

Die vorliegende Arbeit hat die Aufgabe, die Brauchbarkeit verschiedener Elastinpräparate bovinen Ursprungs als Prothesenmaterial für Mammoplastiken zu untersuchen. Die Untersuchungen wurden am Meerschweinchen durchgeführt.

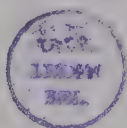
B. Literatur

Die Probleme der Amputation und Prothetik sind seit dem Altertum bekannt. Die Absetzung von Gliedmaßen bzw. Gliedmaßenenden aus kultisch-religiösen, strafrechtlichen und medizinischen Gründen wurde bereits Jahrhunderte vor Christi durchgeführt. Ein eindrucksvolles Beispiel diesbezüglich gibt die von Lyons und Petrucelli (1980) abgefaßte Sammlung medizinischer Abhandlungen aus der voraristotelischen Zeit (5 - 4 Jhr. v. Chr.), das sog. Corpus Hippocraticum, das unter anderem eine operative Anleitung über die chirurgische Abtrennung von Gliedmaßen enthält. Nach Darstellung von Theopold (1978) sind im kunsthistorischen Bereich, in der Votivmalerei, bereits Berichte über Mammaamputationen vorhanden, wonach die Entfernung eines Geschwüres schon vor Jahrhunderten durchgeführt wurde.

In den letzten Jahrzehnten nahm die Entwicklung von Prothesen, speziell der Mammaplastik, einen großen Aufschwung. Trotzdem es sich bei der Brust um ein in funktioneller Hinsicht nicht lebensnotwendiges Organ handelt, kann ihr Fehlen besonders bei jüngeren Frauen zu psychischen Problemen führen. Die Frage, ob die Ablatio mammae oder die Hysterektomie für sie psychisch belastender wäre, beantworteten 45 % der Frauen mit Mastektomie, 4 % mit Hysterektomie und 51 % hielten beide Eingriffe für gleichermaßen belastend (Zander und Grebel, 1977). Dabei steht die Angst vor dem Verlust oder Teilverlust der Weiblichkeit im Vorder-

grund der Problematik. Nachweise über die Berechtigung dieser Befürchtungen finden sich in den ethologischen Studien von Eibl-Eibesfeld (1974), in denen die weibliche Brust als prägnanter femininer Schlüsselreiz determiniert wird. Deshalb akzeptieren laut Höhler (1975) ältere Frauen eher den Verlust einer Brust, denn im höheren Alter spielt sie sowohl funktionell als auch sexuell nur noch eine untergeordnete Rolle. Bei einem Mädchen oder einer jungen Frau führen derartige Aus-sichten meist zu langzeitlichen depressiven Grundstim-mungen. Resultierend erkennt man, daß es sich bei der Ablatio mammae zwar nicht um den Verlust eines lebens-notwendigen Organs handelt, wohl aber um eines, das den Lebenswert erhält.

In Anbetracht dieser Erfahrungen hat sich ein Umdenken in der Indikation zur Operation an sich und der Art und Radikalität der chirurgischen Durchführungsmetho-de ergeben. Die klassische radikale Mastektomie mit Entfernung der Mamma samt der Pektoralismuskulatur und Fett- und Lymphgewebe der Axilla (Halsted, 1894) wurde weitgehend verlassen (Bohmert, 1982). Heute gibt man dem begrenzten Operationsverfahren, der subkutanen Ma-stektomie, den Vorzug. Die Indikation zu dieser Metho-de ist gegeben bei rezidivierenden Mastopathien mit Vernarbungen, die das Resultat wiederholter Probeexzi-sionen darstellen (Bässler, 1979; Freilinger et al., 1979), bei atypisch proliferierender Mastopathie, da diese Erkrankung nach Prechtel (1975) mit einem signi-fikant hohen Entartungsrisiko behaftet ist, und beim sog. nicht infiltrierenden Karzinom, das als eine ob-



ligate Vorstufe des infiltrierenden Mammakarzinoms aufzufassen ist (Strömbeck, 1982; Prechtel, 1975, 1982).

Die Technik und die Durchführung dieser Operationsmethode wird von Grossman (1976) wie folgt dargestellt:

Präoperativ erfolgt die Markierung der Schnittlinie. Diese verläuft annähernd 1 bis 1,5 cm proximal des unteren Randes des zu palpierenden Drüsengewebes. Entlang der beschriebenen Linie wird der Hautschnitt durchgeführt. Zur Exstirpation des Gewebes geht man stumpf präparierend in den retromammären Raum ein. Dies geschieht unter möglicher Schonung der die Muskulatur versorgenden tiefen Äste der Mammaarterie. Die laterale Sektion ist nach Angaben von Pichlmayr und Grotelüschen (1978) unter Einbezug der präparativen Axillarausräumung in der Ebene des Unterrandes der Vena axillaris zu beenden, da hierbei ein wesentlicher Teil der vom Arm kommenden Lymphbahnen geschont wird und die Gefahr eines Armödems weitgehend vermieden wird. Nach der vollständigen Exstirpation des Drüsengewebes wird sofort oder aber erst sechs Wochen postoperativ eine Brustrekonstruktion durchgeführt.

Unter beiden Gegebenheiten ergibt sich nachfolgend die Frage nach der zu verwendenden Aufbauplastik, die in Darstellung der zeitlichen Entwicklung der bis heute eingesetzten Brustprothesen beantwortet werden soll:

Wie aus den Ausführungen von Grossman (1976) zu entnehmen ist, wurden zu Beginn dieses Jahrhunderts zur Brustvergrößerung als Augmentationsplastiken Wachsprouthesen verwendet. Dies hatte jedoch schwere Infektionen

und ausgedehnte Fremdkörperreaktionen zur Folge, so daß schließlich eine Brustamputation von Nöten war. Andere Chirurgen versuchten das angestrebte Ziel durch Fett-Transplantationen zu erreichen, das Implantat wurde jedoch verflüssigt. Auch eine als reaktionsfrei erachtete Substanz, bekannt unter dem Namen Etheron, die in kugelförmiger Form in den retromammären Raum implantiert wurde, erwies sich als ungünstig, da sie die Ausbildung einer Kapselfibrose bedingte und somit zu einer extremen Verhärtung der Brust führte. Zu einem Disaster führte laut Grossman (1976) auch die im Jahre 1960 aufkommende Methode der Siliconinjektion. Dabei wurde industriell hergestellte, nicht sterilisierbare Siliconflüssigkeit direkt in das Brustgewebe gespritzt. Die Folge waren hochgradige Infektionen, Erosionen, Verhärtungen und Nekrosen der Haut, des Drüsengewebes und vor allem der Muskulatur, so daß häufig die einzige noch lebensrettende Möglichkeit die Radikaloperation darstellte. Erfolgreicher erwies sich das von Cronin 1963 entwickelte Implantat, das aus einer Kapsel aus Silastik, gefüllt mit einem Gel, bestand. Der Vorzug dieser Plastik bestand in der fehlenden Fremdkörperreaktion und der Möglichkeit, durch die Plastizität des Materials die natürliche Brust annähernd zu immitieren. Die nächsten zehn Jahre waren geprägt von Modifikationen dieses Typs, die auf ein natürlicheres Erscheinungsbild der Mamma in Formgebung und Bewegung abgezielt waren.

Die heute am häufigsten akzeptierten Präparate sind Entwicklungen von Dow-Corning (1970) und von Heyer-Schulte (1972). Bei ersterem handelt es sich um eine direkte

Weiterführung des Cronin-Implantates, welches durch Materialverbesserung und -verfeinerung natürlichere Weichheit und elastisch-schwingendere Beweglichkeit errang. Ursprünglich wurde diese Prothese mit rückwändig behafteten Netzen, die zur Fixierung des Implantates dienten, angewandt. Derart befestigte Prothesen verursachten aber eine starke fibröse Reaktion und Verhärtung der Brust im Gegensatz zu den freibeweglich implantierten Plastiken und werden auf Grund dessen heute nicht mehr verwendet.

Das zweite gebräuchliche Siliconpräparat ist das aufblasbare Heyer - Schulte Implantat. Gefüllt wird es mit Softgel, meist aber mit physiologischer Kochsalzlösung, die bei Ruptur der Prothese problemlos vom Organismus resorbiert werden kann. Angeboten wird dieses Produkt, ebenso wie das erstgenannte, in verschiedenen Größen. Die Plastiken werden sechs Wochen nach vollzogener Mastektomie in den präformierten Hohlraum implantiert. Die Prothesen weisen jedoch trotz ihrer großen Vorzüge, wie Geschmeidigkeit, Natürlichkeit, leichte Implantierbarkeit, auch heute noch gravierende Nachteile auf, z. B. entsteht nach ihrer Implantation ein postoperatives Hämatom. In der Mehrzahl der Fälle wird dieses zwar vom Organismus selbständig resorbiert (Grossman, 1976), oftmals bleibt jedoch ein fibröses Hämatom zurück, das die Ursache für eine Verhärtung der Brust darstellen kann. Die Therapie hängt von der Art der implantierten Plastik ab. Handelt es sich um eine gelgefüllte Prothese, ist eine Aspiration des Blutgerinnsels nach ungefähr zehn Tagen indiziert. Bei einem mit Kochsalz gefüllten Implantat ist die Möglichkeit einer effektiven Behand-

lungsmethode, speziell der Punktion, nicht gegeben, da die Gefahr der Perforation nicht ausschließbar ist. Eine andere nachoperative Komplikation ist nach Grossman (1976) die Hautruptur.

Gelegentlich kommt es, besonders bei dünnhäutigen Patientinnen, in der späten postoperativen Phase zur Ausbildung einer Rötung und Sensibilisierung der Unterseite der Brust. Palpatorisch erkennt man subkutan eine Faltenbildung, deren verzögertes Auftreten durch ein fibröses Kapselwachstum um das Implantat verursacht wird. Bei der dreidimensionalen Kontraktion dieser Hüllenstruktur können vorwiegend im unteren Quadranten der Mamma aufgrund des geringsten Widerstandes Ausstülpungen auftreten, die ein Reizmoment darstellen und somit zu den diagnostizierbaren Symptomen eines Erythems und einer erhöhten Empfindsamkeit der Haut führen. Bei Fortdauer dieses Prozesses kommt es dann zur Nekrosenbildung und zur Ruptur der Kutis. Die erfolgversprechendste Therapie ist unter diesen Umständen die Entfernung der Prothese mit anschließender Resektion des erkrankten und abgestorbenen Gewebes. Nach Abheilung kann eine Reimplantation erfolgen. Der dritte Punkt ist das Problem der Verhärtung der Mamma.

Dieser Faktor erweist sich nach Meinung Grossmans (1976), Mühlbauers (1982) sowie Cottas und Martinis (1981) als Hauptnachteil der heute verwendeten Prothesen, die die Ausbildung einer Capsula fibrosa schweren Grades laut Freilinger et al. (1979) und Kaufmann et al. (1979) in 40 % bis 45 %, leichten Grades nach den Erfahrungen von Meyer et al. (1979) in bis zu 75 % der Implantations-

fälle hervorrufen. Speziell die erste Verlaufsform verursacht nach Ginsbach und Kühnel (1979) Komplikationen, wie schmerzhaftes Verhärtung, gefolgt von Sensibilitätsstörungen und Fremdkörpergefühl sowie Verdrehungen und Verlagerungen der Plastiken, die bizarre Brustformen hervorrufen.

Die Ursachen, die zu dieser Kapselbildung führen, wurden anhand histologischer Untersuchungen der Strukturelemente dieses Gewebes geklärt.

Ginsbach und Kühnel (1979) unterscheiden in lichtmikroskopischen Präparaten dicht gepackte, longitudinal orientierte, kollagene Faserbündel von einer prothesennahen Schicht, in der eine Anhäufung unterschiedlicher epithelartig formierter Zellen zu beobachten sind, bei denen es sich nach Ansicht Büsslers (1979) um lymphozytäre und histiozytäre Infiltrate handelt. Im Schnittbild ist die mehr oder weniger parallel verlaufende wellige Anordnung von Fibroblasten und Kollagenfasern zu erkennen, wie sie in einem parallelfaserigen Bindegewebe gegeben ist. Rundzellige Elemente liegen in der prothesennahen, zellreichen Kapselschicht. Das Gewebe ist kapillarisiert. Auch Nervenfaserbündel sind vorhanden, die nach Büssler (1979) die schmerzhaften Empfindungen erklären.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Ginsbach und Kühnel (1979) bestätigen den lichtmikroskopisch diagnostizierten strukturellen und zellulären Aufbau. Die Fibroblasten sind sekretorisch aktiviert. Im prothesennahen Bereich sind Plasmazellen, Mastzellen,

Histiozyten und Fibrozyten zu beobachten, in deren Zytoplasma zahlreiche Lysosomen vorhanden sind.

Nach Ginsbach und Kühnel (1979) handelt "es sich bei der Kapsel um Mammaprothesen um äußerst straffes, parallelfaseriges, sehnenartiges Kollagenmaterial, das in der Fläche angelegt wird und die Prothese lückenlos umhüllt". Für die Bildung der Grundsubstanz mit all ihren Einschlüssen sind die offenbar aus dem lockeren subkutanen Bindegewebe ausgewanderten Fibroblasten verantwortlich. Polymorphe Lysosomen, die vorwiegend in den die Kontaktfläche der Kapsel mit der Prothese bildenden Zellen vorkommen, weisen darauf hin, daß möglicherweise Verdauungsprozesse aufgrund einer abakteriellen Gewebseinschmelzung abliefen, wobei eine intrazelluläre Lokalisation von Silicontropfen nicht immer nachweisbar ist. Die Vermutung einer epithelartigen Anordnung der Oberflächenzellen wird durch das Vorhandensein zahlreicher Desmosomen bekräftigt. Die äußere Kapselschicht besteht aus lockerem Bindegewebe.

Die Frage nach dem funktionellen System, das für die Verformung und Verhärtung der Mammaprothesen verantwortlich ist, schließt sich an. Wie bereits erwähnt, werden die Implantate von einem kollagenen Mantel, einem zugfesten Material, umschlossen. Entscheidend ist, daß die in die Grundsubstanz eingebetteten Fasern ihre Dehnungsfähigkeit verlieren, unter Zugspannung geraten und dabei parallel und trajektorieell ausgerichtet werden. Hierdurch entstehen Kräfte, die die Prothese weitgehendst komprimieren und somit zu ihrer Ver-

härtung und der gesamten Mamma führen.

Abschließend sei nach der Darstellung der möglichen pathophysiologischen Reaktionen auf die Implantation einer Prothese alloplastischen Materials die Einheilung eines Transplantates bei komplikationslosem Ablauf aufgezeigt.

Die Einheilung eines Transplantates erfolgt grundsätzlich nach den Gesetzen der Wundheilung (Pichlmayr, 1981). Diese weist, wie Schebitz und Brass (1975), Ross (1968), Zollinger (1962) und Hernandez-Richter und Struck (1974) es darstellen, einen dreiphasigen Verlauf auf, wobei in zeitlicher Korrelation die exsudative in die proliferative Phase übergeht, an die sich letztendlich die reparative Phase anschließt.

Die exsudative Phase beginnt mit dem Eintritt der Operation und erstreckt sich nach Pichlmayr (1981), Hernandez-Richter und Struck (1974) über einen Zeitraum von 48 Stunden, nach Schebitz und Brass (1975) über vier Tage. Eingeleitet wird diese Phase der Wundheilung durch eine Vasodilatation mit einer kurzfristigen stärkeren Durchblutung, der sich eine Mangel durchblutung mit nachfolgender Hypoxie und Azidose der betroffenen Gewebe infolge örtlicher Hämorrhagien und intravasaler Stase anschließt. Mit dem Einsetzen der Blutgerinnung und der pH-Wert-Verschiebung im Wundbereich kommt es zum Auftritt lysosomaler Enzyme, die den Angaben von Lindner (1962) zur Folge zu einer Entmischung der Grundsubstanz führen.

Einen gewichtigen Part spielen zu diesem Zeitpunkt die vasoaktiven Substanzen, die durch eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität und der Gewebsazidose die katabolen Prozesse beschleunigen. Nach Schebitz und Brass (1975) schließt sich an den Austritt von Blutflüssigkeit die Evasion von Zellen an, wobei in der ersten Phase die neutrophilen Granulozyten überwiegen (Lindner, 1972). Es folgen Monozyten und Lymphozyten, die in ihrer Gesamtheit das nekrotische Gewebe phagozytieren und abbauen.

Die zweite Phase, die proliferative Phase, ist geprägt durch ihren Zellreichtum, der laut Schmidt (1968) mit einer Regeneration des Gefäßsystems und einer Neutralisierung des Gewebe-pH's einhergeht. Dies hat eine Umkehr der katabolen in anabole Prozesse zur Folge. Die bedeutendsten und zahlreichsten Zellen zu diesem Zeitpunkt der Wundheilung sind die Fibroblasten, die bei der Gefäßsprossung für die Synthese der Grundsubstanz verantwortlich sind. Mit der zahlenmäßigen Abnahme der polymorphkernigen Granulozyten treten mononukleäre Entzündungszellen nun verstärkt in den Vordergrund. Sie werden repräsentiert von Histiozyten oder Makrophagen sowie den Epitheloidzellen, die sich partiell zu Riesenzellen vereinigen. Weiterhin treten in dieser Phase Plasmazellen und Mastzellen in Erscheinung.

Die reparative Phase wird anfänglich von den Bindegewebszellen bestimmt, die neben der Grundsubstanzbildung auch für die Synthese der Faserelemente verantwortlich sind. Nach Schebitz und Brass (1975) sowie Hüller (1975)

sind bei der Wundheilung die ersten Kollagen- und Reticulinfasern um den vierten bis sechsten Tag nachweisbar. Die Fasern liegen zunächst ungeordnet in der Grundsubstanz vor und ordnen sich nach ca. drei Wochen entsprechend der Zugrichtung des Gewebes zu einem Netzwerk geordnet aus.

Nach Schwartz (1977) sind nach dem achten Tag neben den erstgenannten Faserelementen auch elastische Fasern nachweisbar. Diese drei genannten Elemente bedingen neben einer Wasserbindung die Verfestigung des Gewebes sowie durch ihre Kontraktilität eine Verkleinerung der Wundoberfläche. Die Fasersynthese erreicht nach fünf Wochen ihr Maximum in Korrelation mit einer steten Abnahme der Zellzahl und der Gefäßsprossen, die, wie Hadfield (1963) untersuchte, im Zuge der Wundheilung obliterieren, wobei nach Schebitz und Brass (1975) sich die Vaskularisation des Gewebes auf den zur Norm absinkenden Stoffwechsel einstellt.

Als eingeheilt kann ein Transplantat nach Pichlmayr (1981) bezeichnet werden, "wenn die Entzündungsreaktion im Transplantatbett abgeschlossen ist und zumindest ein partieller Anschluß an das Lymphgefäßsystem, eventuell auch an das autonome Nervensystem, stattgefunden hat".

C. Eigene Untersuchungen

1. Material und Technik

a. Elastinpräparationen

Die Gruppe geformter Interzellulärsubstanzen (Bargmann, 1977; Rohen et al., 1982) wird von drei Fasertypen repräsentiert, nämlich den Kollagen-, den Retikulum- oder Gitterfasern und den elastischen Fasern. Letztere werden durch folgende Charakteristika definiert:

Im Unterschied zu den beiden erstgenannten Fasertypen besitzen elastische Fasern eine große Elastizität bis zu 150% der Ausgangslänge sowie ein starkes Lichtbrechungsvermögen. Ihre besondere Kennzeichnung liegt in der Verzweigbarkeit und spezifischen Anfärbbarkeit für Resorzin-fuchsin oder Orcein, die auf der die Fibrillen umscheidenden Elastomuzinkomponente beruht (Hammersen, 1985; Rohen et al., 1982).

In biochemischer Hinsicht wird Elastin als das schwefelfreie Skleroprotein der elastischen Bindegewebsfasern definiert (Jungmann und Möhler, 1980; Bargmann, 1977). Dieses Protein wird zu 90% von fünf Aminosäuretypen gebildet, von Glycin, Prolin, Leucin, Isoleucin und Valin, die über konvalente Bindungen verknüpft ein zweidimensionales Netzwerk bilden.

Für die vorliegenden Versuche wurde Material aus Euter

und Bauchfaszien von Schlachtrindern gewonnen. Entsprechend den vier Versuchsgruppen wurde das Elastin in vier verschiedenen Aufbereitungsformen isoliert:

In der ersten Gruppe, als 2 E bezeichnet, wurde nach proteolytischer Abspaltung der Fremdeiweiße das Rd.-Eutermaterial mit Trichloräthylen entfettet, anschließend gewässert und mit Ficin behandelt.

Die zweite Gruppe (5 E), ebenfalls aus Rd.-Euter gewonnen, wurde nach Reinigung zunächst mit Ficin und nach einer Wässerungsperiode mit NaClO_2 behandelt. Das so aufbereitete Gewebe wurde abschließend in 3 %igem GAH fixiert und hierauf in Natriumborhydrit (NaBH_4) erweicht.

Die Sterilisation erfolgte bei beiden Gruppen durch ein Alkohol-Propylenoxidgemisch.

Die Gewinnung des bovinen Elastins aus der Bauchfaszie für die Gruppen drei und vier wurde nach einer von Partridge et al. (1955) beschriebenen Methode durchgeführt. Hierbei wurde das Protein Elastin durch einen Kochvorgang von 100°C in 2 %iger Essigsäure über mehrere Stunden isoliert. Die so vorbehandelten Materialien wurden in folgenden Aufbereitungsformen implantiert:

Versuchsgruppe I: die Elastinpellets (2E) wurden lyophilisiert.

Versuchsgruppe II: die Elastinpellets (5E) wurden für einen längeren Zeitraum in PBS-Lösung eingelegt.

Versuchsgruppe III: die Elastinpellets (Elastin) wurden getrocknet und vakuumverpackt.

Versuchsgruppe IV: die Elastinpellets (Elastin in Glyzerin) wurden getrocknet und in Glyzerin eingelegt.

Die Größe der Implantate betrug drei bis fünf Millimeter im Durchmesser.

b. Versuchsanordnung

Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, unterschiedlichen Alters, mit einem Lebendgewicht von 800 g bis 1200 g wurden jeweils paarweise in Käfigen untergebracht, die in einem vollklimatisierten Raum bei 55% relativer Luftfeuchtigkeit und 23° Raumtemperatur aufgestellt waren. Der Aufenthaltsraum wurde in 12 Stundenintervallen beleuchtet. Als Nahrung erhielten die Tiere Altromin 1324 - Haltungsdiät für Ratten und Mäuse der Firma Altrogge GmbH & Co. KG sowie Heu und Leitungswasser aus der Saugflasche ad libitum. Die Tiere wurden in vier Gruppen eingeteilt:

Versuchsgruppe I: 8 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, Rd.-Euter entfettet, gewässert und mit Ficin behandelt (2 E).

Versuchsgruppe II: 8 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, Rd.-Euter mit Ficin behandelt (5 E).

Versuchsgruppe III: 8 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, Rd.-Bauchfaszie (Elastin).

Versuchsgruppe IV: 8 Meerschweinchen beiderlei Geschlechts, Rd.-Bauchfaszie (Elastin in Glycerin).

In jeder Gruppe wurden je zwei Tiere nach einem Zeitraum von jeweils sieben Tagen, drei Wochen, zehn Wochen und vier Monaten post operationem mit Äther eingeschláfert

und die Pellets mit dem umgebenden Gewebe zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

c. Technik der Implantation

Zwölf Stunden nüchterne Meerschweinchen wurden mit Ketantest (Parke Davis) narkotisiert und anschließend auf dem Rücken liegend ausgebunden. Die Haare im Bereich des Operationsfeldes wurden geschoren und rasiert. Die Haut wurde mit Alkohol und Dibromol (Braun) desinfiziert. Die Operation erfolgte unter sterilen Kautelen. Ca. fünf Millimeter kranial der rechten Zitze wurde ein 1 cm langer Hautschnitt ausgeführt. Die Subkutis wurde stumpf durchtrennt und durch Spreizen der Schere eine Höhle gebildet, in die die Elastinpellets implantiert wurden.

Die Hautnaht erfolgte mit 4/0 Vicryl (Ethicon).

Die Fäden wurden am 7. bis 8. Tag post operationem entfernt. Alle Operationswunden heilten per primam.

d. Probenentnahme und histologische Bearbeitung

Die Probenentnahme wurde zu dem jeweils angegebenen Zeitpunkt nach sieben Tagen, drei Wochen, zehn Wochen bzw. vier Monaten ausgeführt. Die Tiere wurden mit Äther eingeschläfert, anschließend wurde das Implantat großzügig exzidiert.

Die Proben wurden nach der Entnahme zwölf Tage lang in 3 %igem GAH (Glutaraldehyd) fixiert, in der Alkoholreihe entwässert und nachfolgend in Paraplast eingebettet.

Nach dem Aushärten wurden 5 - 7 μ m dicke Schnitte angefertigt. Die Färbung der histologischen Schnitte erfolgte mit Hämalaun-Eosin (H.E.).

Folgende Gesichtspunkte wurden bei der Beurteilung der histologischen Präparate berücksichtigt:

1. Integrierung des Pellets in das umgebende Gewebe.
2. Invasionsdichte und -tiefe der Zellen.
3. Zelltypisierung.
4. Gefäßeinsprossung.
5. Abstoßungsreaktionen.

2. Histologische Ergebnisse

a. Versuchsgruppe I, Elastin, lyophilisiert

Rindereuter

7 Tage Verweildauer

Makroskopisch ist das Implantat vollständig in das umgebende Gewebe integriert, begrenzt von Muskulatur einerseits und Binde- und Fettgewebe der Subkutis andererseits (Abb. 1 a). Seine Form und Größe ist gegenüber dem Implantationszeitpunkt unverändert. Auffällig ist eine Zellvermehrung um das Implantat, wobei ein ungleichmäßig verlaufender Randsaum gebildet wird. Von dieser Randzone ziehen einige wenige Blutkapillaren in die Peripherie des Pellets hinein. Sie werden von lokal begrenzten Zellsträngen begleitet (Abb. 1 b). Weiße Bezirke des Implantates sind frei von zelligen Elementen.

Der Randsaum des Pellets enthält Lymphozyten, Plasmazellen sowie Histiozyten und einzelne segmentkernige Granulozyten, von denen einige in das Pellet eingewandert sind. Zum Zentrum des Implantates hin nimmt die Zelldichte stark ab. Im Implantat selbst sind vor allem Rundzellen, wie Lymphozyten und Histiozyten, vorhanden, während Fibroblasten und Fibrozyten kaum in Erscheinung treten. Vereinzelt sind segmentkernige Granulozyten nachweisbar.

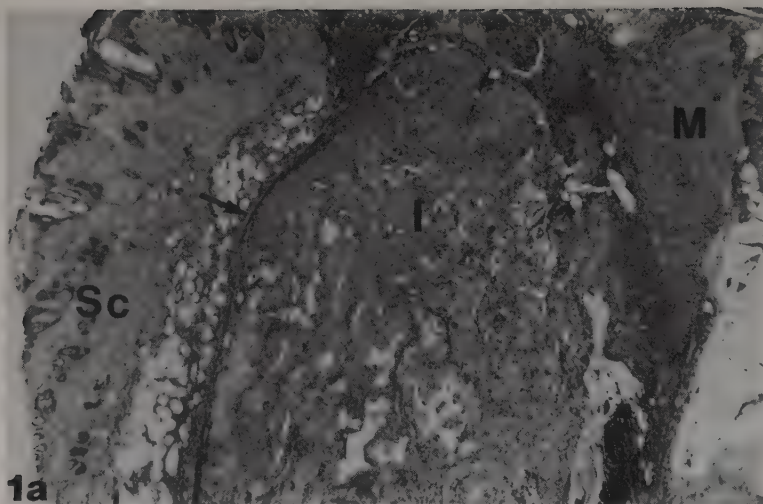


Abb. 1 a: Versuchsgruppe I; 7 Tage p. op., Übersicht.
Vollständige Integration des Implantates (I) zwischen
Subkutis (Sc) und Muskulatur (M). Deutliche zirkuläre
Zellvermehrung um das Pellet (→).
(H.E., Vergrößerung x 25)

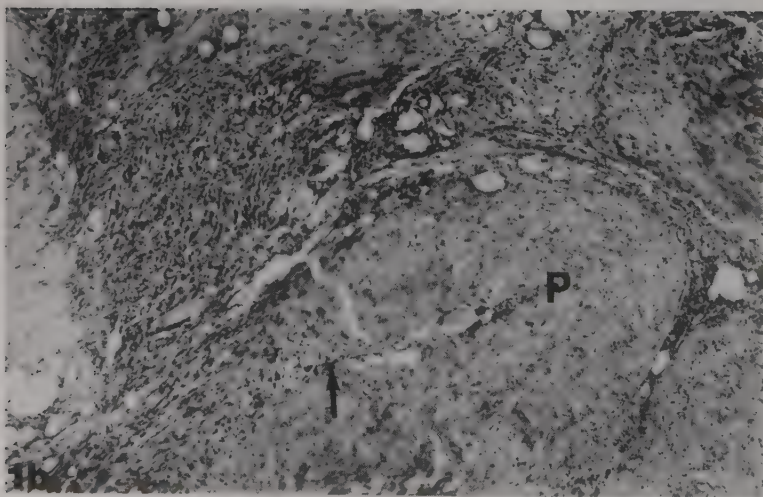


Abb. 1 b: 7 Tage p. op., Ausschnitt aus der Randzone des Pellets (P).
Zentripetal gerichteter Zellstrang mit zahlreichen Blutka-
pillaren (→).
(H.E., Vergrößerung x 100)

3 Wochen Verweildauer

Die Schichtung und die Gleichmäßigkeit des ersten Stadiums ist einem unregelmäßig strukturierten Bild gewichen. Die deutliche Differenzierung zwischen Randzone und Pellets substanz ist nur noch andeutungsweise vorhanden. Das Implantat ist in das es umgebende Gewebe - Muskulatur einerseits, Subkutis andererseits - völlig integriert. Das Pellet ist nun von einem schmalen, locker strukturierten, Blutgefäße und Nervenfasern enthaltenden Bindegewebssaum ummantelt (Abb. 2 a). Innerhalb des Implantates befinden sich langgestreckte Zellstränge, die von der Peripherie in das Innere hineinziehen und Kapillaren enthalten (Abb. 2 b). Die vorherrschenden Zellen sind Fibroblasten und Fibrozyten, wogegen Rundzellen vorzugsweise um die Gefäßlumina auftreten. Hierbei handelt es sich in erster Linie um Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten, während Granulozyten nur sehr vereinzelt in Erscheinung treten. In den wenigen, kompakt erscheinenden, noch nicht erschlossenen Pelletanteilen sind Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten nur vereinzelt, meist degenerierend, vorzufinden.

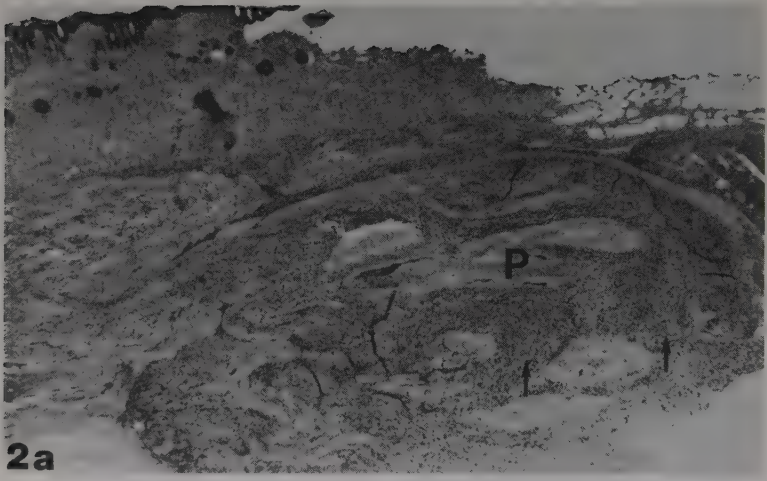


Abb. 2 a: Versuchsgruppe I; 3 Wochen p. op., Übersicht.
Das Zentrum des Pellets (P) wird von langgestreckten, zentripetal eingewachsenen Zellsträngen erschlossen.
(H.E., Vergrößerung x 20)

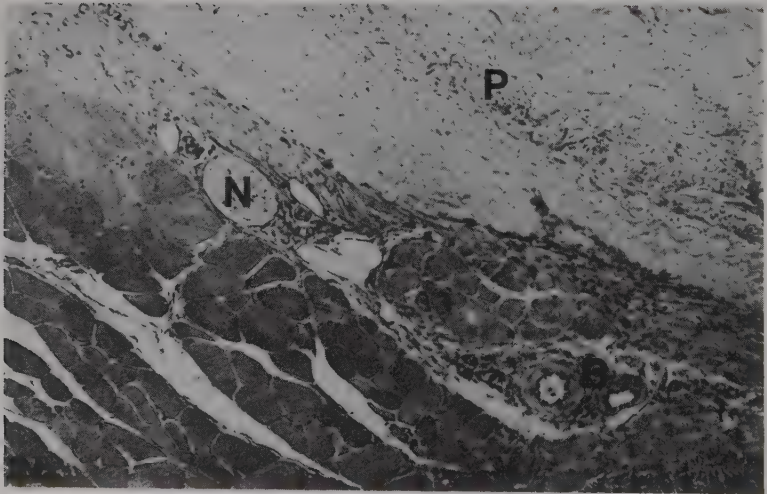


Abb. 2 b: 3 Wochen p. op.; Ausschnitt aus der Randzone des Pellets (P).
Der locker strukturierte Bindegewebssaum enthält Blutgefäße (B)
und Nervenfasern (N).
(H.E., Vergrößerung x 120)

10 Wochen Verweildauer

In dieser Phase ist das Pellet weiterhin an das umgebende Gewebe adaptiert. In der umgebenden schmalen Bindegewebskapsel befindet sich neben dem elastischen Material auch Fettgewebe (Abb. 3 a). Die Randzone wird vorwiegend von Fibroblasten und Fibrozyten gebildet. Hier sind Rundzellen in unterschiedlicher Dichte zu beobachten. Vorherrschend sind Lymphozyten sowie deren Vorstufen, die Plasmazellen, die sich meist an den Rand des dünnen Saumes schmiegen. Auch Histiozyten sind vereinzelt vorhanden, wogegen segmentkernige Granulozyten so gut wie nicht in Erscheinung treten. Der das Pellet umgebende Bindegewebsmantel wird in zunehmendem Maße von einsprossenden Kapillaren unterbrochen, wogegen zentrale Anteile des Implantates nicht vaskularisiert sind (Abb. 3 b).

In der Innenzone des Implantates sind nur wenige, zum Teil degenerierende Zellen vorhanden, die sich unregelmäßig zwischen den implantierten Elastinfasern anordnen. Das Verhältnis der zelligen Elemente zueinander entspricht in etwa dem zuvor beobachteten.

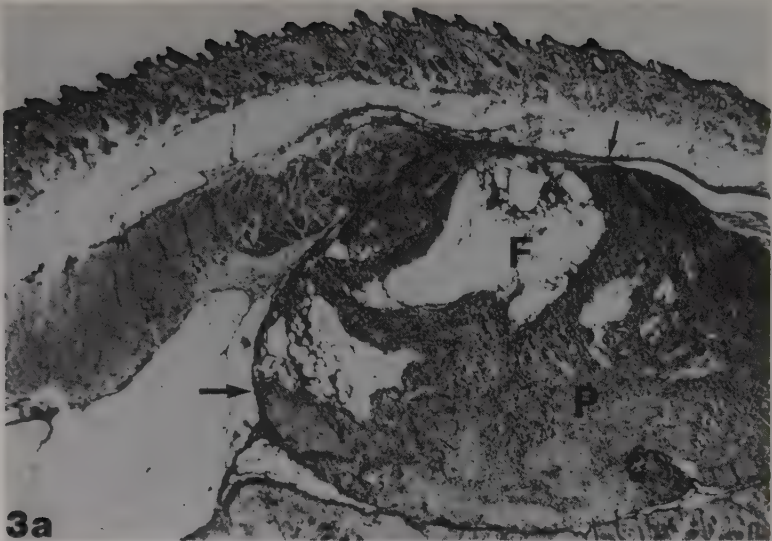


Abb. 3 a: Versuchsgruppe I, 10 Wochen p. op., Übersicht.
Das eingewachsene Pellet (P) zeigt Fetteinlagerungen (F).
Es wird in dieser Phase nur noch von einer schmalen Bindegewebskapsel umschlossen (→).
(H.E., Vergrößerung x 18)

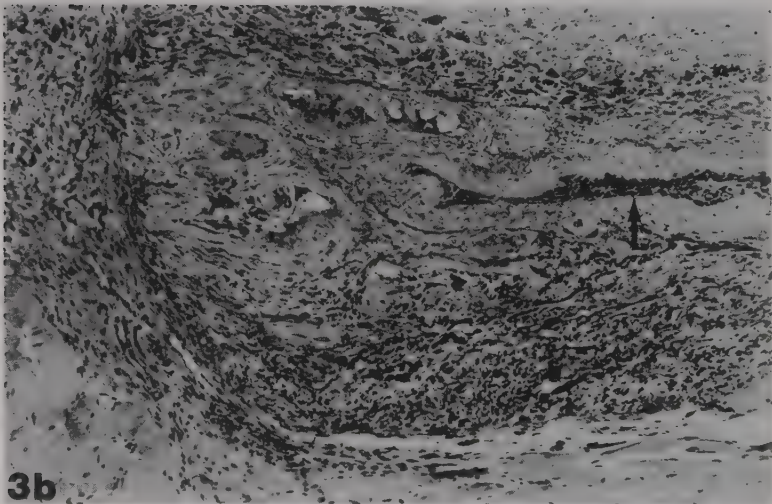
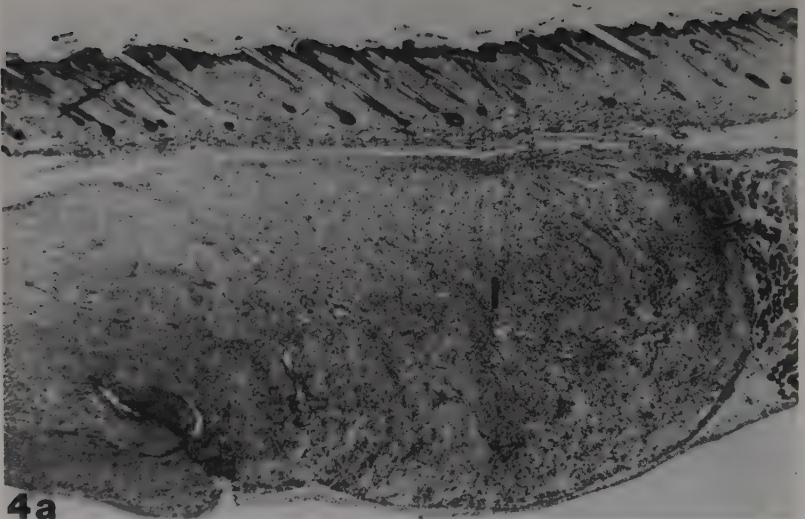


Abb. 3 b: 10 Wochen p. op.; Ausschnitt aus der Randzone des Pellets.
Zentripetal gerichtete Kapillarsprossung (→).
(H.E., Vergrößerung x 102)

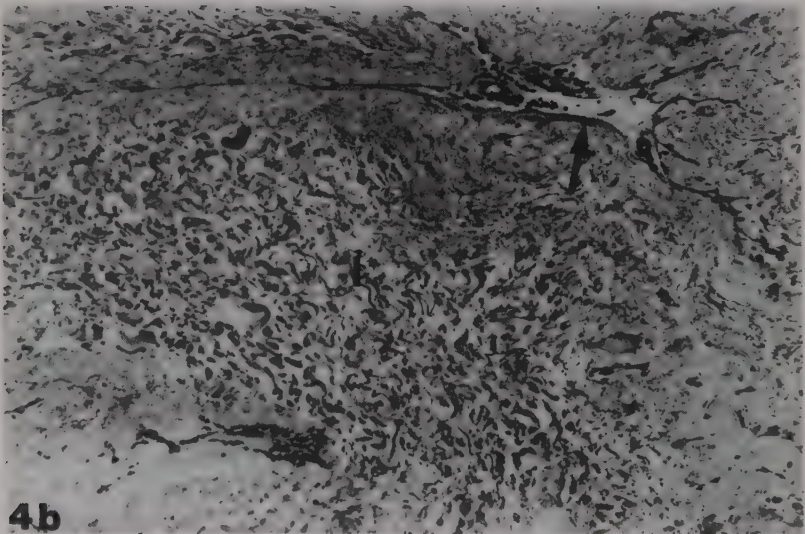
4 Monate Verweildauer

Übersichts- oder Lupenvergrößerung zeigen ein sehr einheitliches, homogenes Bild, das im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Stadien durch seine Zellarmut und seinen Faserreichtum auffällt (Abb. 4 a). Der in den früheren Implantatgruppen deutliche Bindegewebsmantel tritt nur noch stellenweise in Erscheinung. Die zirkuläre Anordnung der Fibrozyten und Fibroblasten ist lokal von radiären oder ungerichteten Bindegewebszügen unterbrochen. Vornehmlich in diesen Bereichen stellen sich neben den überwiegenden Bindegewebszellen rundzellige Elemente dar. Diese werden weiterhin von Lymphozyten und Histiozyten bestimmt. Im Vergleich zu den vorgenannten Stadien wird die zunehmende Vaskularisation der Außenbezirke augenscheinlich (Abb. 4 b). Der zentrale Implantatbereich weist zu diesem Zeitpunkt keine Gefäße auf. Hier sind ausschließlich elastische Fasern des Pelletmaterials vorhanden. Rundzellen sind nur vereinzelt aufzufinden.



4a

Abb. 4 a: Versuchsgruppe I, 4 Monate p. op.; Übersicht.
Das homogen erscheinende Implantat (I) ist faserreich und
enthält nur wenige Zellen.
(H.E., Vergrößerung x 25)



4b

Abb. 4 b: 4 Monate p. op.; Ausschnittsvergrößerung aus der Randzone des
Implantates (I). Zunehmende Vaskularisation dieser Bezirke (→
(H.E., Vergrößerung x 160)

Insgesamt gesehen verlief der Einheilungsprozeß in der ersten Versuchsgruppe wie folgt:

Nach siebentägiger Verweildauer weisen die Implantate in der Randzone eine starke Vermehrung zirkulär angeordneter Zellen auf. Diese ziehen teilweise lokal begrenzt, unter Mitnahme von Blutkapillaren, in die Peripherie des Pellets ein. Das Vorherrschen mononukleärer Entzündungszellen zu diesem Zeitpunkt ist im Sinne der Wundheilung - sprich der proliferativen Phase - zu sehen.

Im weiteren Verlauf, nach 21 Tagen Verweildauer, ist bei den Implantaten dieser Reihe ein Fortschreiten dieses Prozesses ersichtlich. Dies äußert sich einerseits in einer zentralen Besiedlung der Pellets mit mononukleären Zellen bei gleichzeitigem Abbau der Granulozyten, andererseits in einer Verschiebung des Zellmusters in der Außenzone zugunsten von Bindegewebsfasern und Fibrozyten.

Dieses Bild erfährt auch nach zehnwöchiger Verweildauer des Implantates nur eine geringgradige Veränderung. Die Zahl der mononukleären Zellen nimmt in den zentralen Implantatbereichen ab, Bindegewebe nimmt zu, wie dies auch für die reparative Phase der Wundheilung typisch ist.

Nach vier Monaten Verweildauer ist der Randbereich der Implantate dieser Gruppe von Bindegewebe besiedelt. Die zentralen Bereiche sind mit Ausnahme weniger, meist degenerierender Rundzellen, zellfrei.

b. Versuchsgruppe II, Elastin, in PBS-Lösung eingelegt
Rindereuter

7 Tage Verweildauer

Die Übersichtsvergrößerung zeigt das zentral unbesiedelte Implantat mit einer deutlichen, lokal begrenzten, verdichteten, zellulären Randinvasion. Die vom benachbarten Bindegewebe immigrierten Zellen scheinen auf das Pelletzentrum gerichtet fortzuschreiten (Abb. 5 a). Sie setzen sich zusammen aus Bindegewebs- und Rundzellen, wobei die erstgenannten durch die Fibroblasten repräsentiert werden, während der vorherrschenden zweiten Gruppe mehrere Zelltypen zuzurechnen sind. In erster Linie sind Plasmazellen und Lymphozyten zu erwähnen, die sich in dichter Verteilung in der Außenzone des Implantates gruppieren.

Histiozyten und Makrophagen sind in der Minderzahl und befinden sich in loser Streuung zwischen den anderen Zellen und Strukturelementen.

Nur sehr vereinzelt finden sich Riesenzellen, häufig dagegen segmentkernige sowie eosinophile Granulozyten.

Eine Besiedlung des Pelletzentrums mit Rundzellen ist zu diesem Zeitpunkt nicht gegeben (Abb. 5 b).

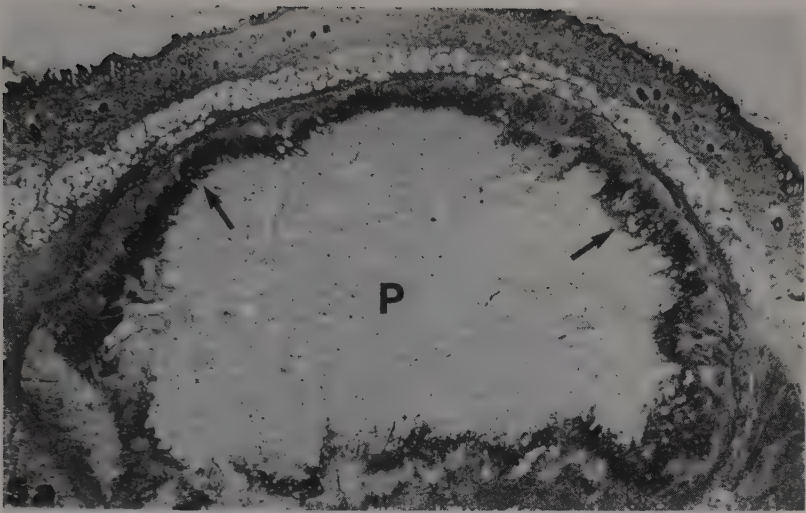


Abb. 5 a: Versuchsgruppe II, 7 Tage p. op.; Übersicht.
Das Pellet (P) wird zirkulär von einem deutlichen Zellwall
umgeben (→).
(H.E., Vergrößerung x 15)

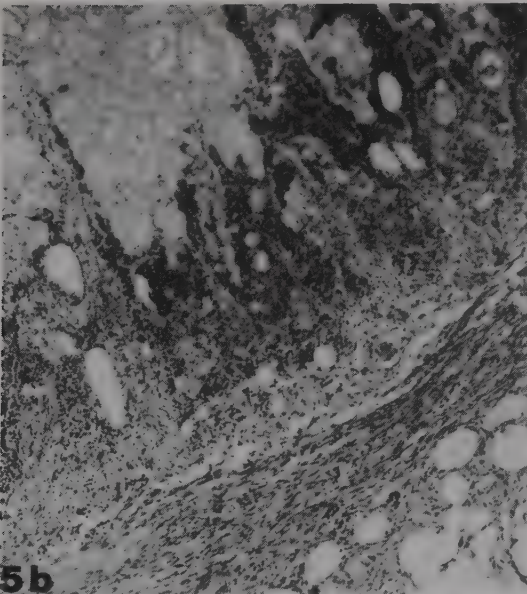


Abb. 5 b: 7 Tage p. op.; Ausschnitt aus der Randzone aus Abb. 5 a.
Fibroblasten und Rundzellen immigrieren in fingerförmigen Zügen
in zentripetaler Richtung in das Pellet.
(H.E., Vergrößerung x 90)

3 Wochen Verweildauer

Die Übersichtsaufnahme zeigt die gute Verwachsung des Implantates mit dem umgebenden Gewebe. Dies gilt gleichbedeutend für die der Bauchmuskulatur wie auch der Subkutis zugewandten Seite. Das Implantat wird von einer zirkulär verlaufenden Struktur umgeben. Die Innenzone des Pellets ist durch unterschiedlich anfärbare Zonen gekennzeichnet (Abb. 6 a).

Der schmale, locker gegliederte, zirkuläre Saum wird gebildet aus gleichgerichteten, in die Interzellularsubstanz eingebetteten Fibroblasten und Fibrozyten (Abb. 6 a). Nur wenige Rundzellen, repräsentiert durch Plasmazellen und Lymphozyten, treten in dieser Schicht auf. Die schmale Bindegewebshülle ist durch Kapillaren vaskularisiert.

Im Pellet zeigt sich eine starke Immigrationszone, in der unterschiedliche Zelltypen auftreten. Diese Invasion erfolgt in zentripetaler Richtung. Das Zentrum ist noch frei von zelligen Elementen (Abb. 6 a und b). Bindegewebszellen, Fibroblasten und -zyten, haben nur geringen Anteil an diesem Einwanderungsprozeß. Plasmazellen, Lymphozyten sowie Histiozyten und segmentkernige Granulozyten sind in großer Anzahl verstreut zwischen den vorgenannten Elementen aufzufinden. An der Pelletaußenzone treten randständig Riesenzellen (Abb. 6 c) auf.

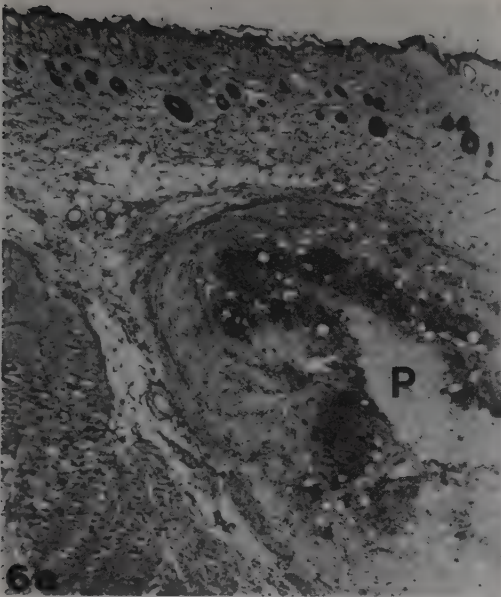


Abb. 6 a: Versuchsgruppe II, 3 Wochen p. op.; Übersicht.
Das Pellet (P) ist gut in die Subkutis eingewachsen.
(H.E., Vergrößerung x 20)

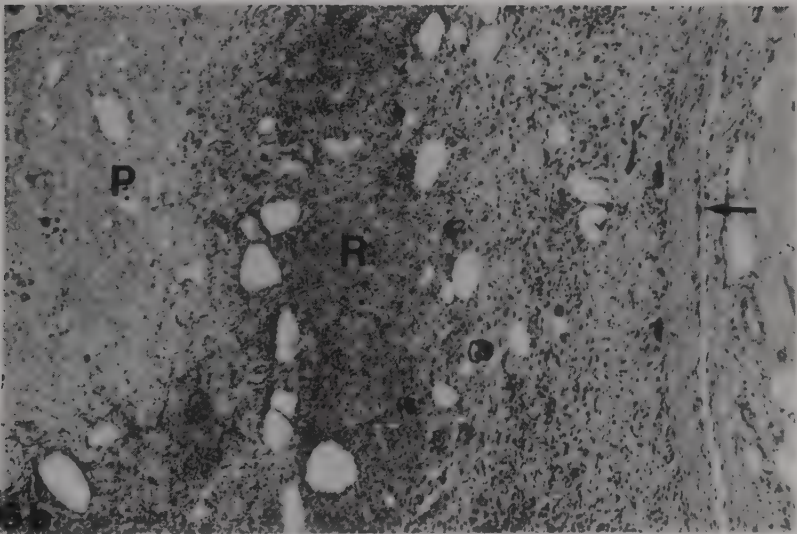


Abb. 6 b: 3 Wochen p. op.; Ausschnitt aus Abb. 6 a.
An den locker gegliederten Bindegewebssaum (→), der das Pellet (P)
umgibt, schließt sich eine Zone basophiler Rundzellen (R) an.
(H.E., Vergrößerung x 90)

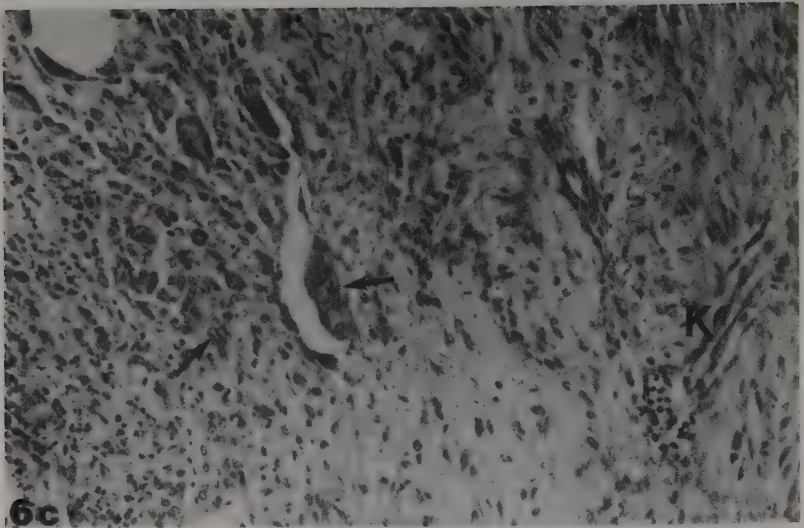


Abb. 6 c: 3 Wochen p. op.; Detailvergrößerung der Randzone aus Abb. 6 b.
Im lockeren Bindegewebssaum sind neben wenigen Rundzellen
vereinzelt Riesenzellen (→) sichtbar. Das Gewebe ist durch
Kapillaren vaskularisiert (K).
(H.E., Vergrößerung x 224)

10 Wochen Verweildauer

Das dritte Implantationsstadium zeichnet sich durch eine Dreischichtung des Pellets aus.

Die Außenzone wird gebildet von einem locker strukturierten Bindegewebsmantel, der sich aus zirkulär angeordneten Fibroblasten und Fibrozyten zusammensetzt. Die Rundzellen sind im Vergleich zum 2. Stadium noch stärker in den Hintergrund getreten, wogegen die Vaskularisationsdichte zugenommen hat. Herausragend ist die innige Verflechtung dieser Schicht mit dem umgebenden Gewebe einerseits und dem Implantat andererseits.

Die Mittelzone, die der äußeren Implantathälfte entspricht, stellt sich in der Übersicht kompakt dar. Sie ist aufgebaut aus dichtgepackter, aber strukturell noch identifizierbarer Interzellulärsubstanz, in die reichlich Zellen eingelagert sind. Prozentual stehen auch hier die Bindegewebszellen im Vordergrund, wogegen Rundzellen nur in kleinen Gruppen in Erscheinung treten. Eine zum Zentrum gerichtete Vaskularisation stellt sich dar.

Die dritte, zentrale Zone weist eine lockere Strukturierung der implantierten elastischen Fasern auf. Umsäumt wird dieser Bereich von einem dichten invasiven Zellwall. Die Immigration verläuft fingerförmig in die vorgegebenen Freiräume hinein, unter Ausbildung struktureller Verdichtungen, so daß eine klare optische Trennung zwischen der bereits erschlossenen Mittelzone und dem noch unberührten

Innenbezirk gegeben ist. Die zelluläre Vielfalt wird hier von den Rundzellen bestimmt, wogegen die Fibroblasten und Fibrozyten in den Hintergrund treten (Abb.7).

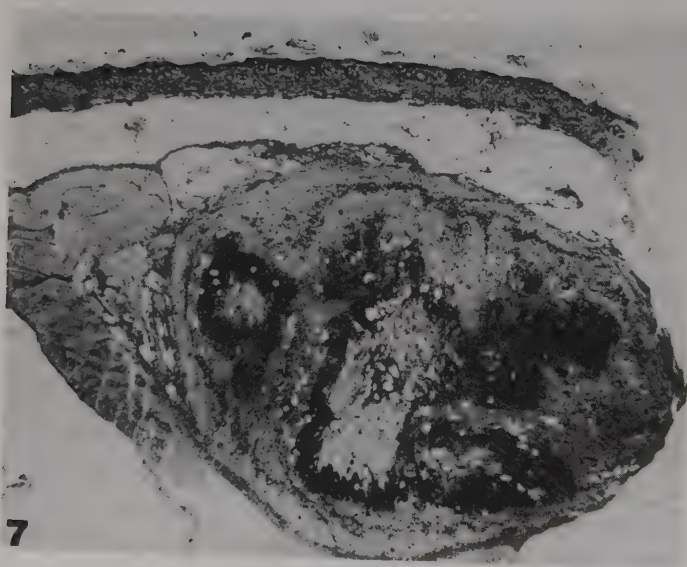


Abb. 7: Versuchsgruppe II, 10 Wochen p. op.; Übersicht über das Pellet. Die Zellimmigration ist bis zum Zentrum des Implantats fortgeschritten.
(H.E., Vergrößerung x 13)

4 Monate Verweildauer

Das in das umkleidende Binde- und Fettgewebe lückenlos eingewachsene Pellet wird von einer zarten, zirkulär verlaufenden Kapsel aus gleichgerichtet angeordneten Fibrozyten umgeben, Lymphozyten und Plasmazellen sind in geringer Zahl vorhanden. Der Übergang zum Implantatmaterial ist fließend. Einzelne Demarkationen sind stellenweise durch die vornehmlich ungeordnete Verlaufsrichtung und das lockere Gefüge der strukturellen Elemente gegeben. Im Zentrum verdichten sich die in zentripetaler Richtung eingewanderten Zellen (Abb. 8). Dies trifft in erster Linie für die Lymphozyten zu, die eine starke Zunahme in dem jung erschlossenen Gebiet zeigen. Dagegen treten Leukozyten, Histiozyten, wie die nun in allen Implantatbereichen auffindbaren Riesenzellen in den Hintergrund. Die Vaskularisation des Pellets ist geringgradig.

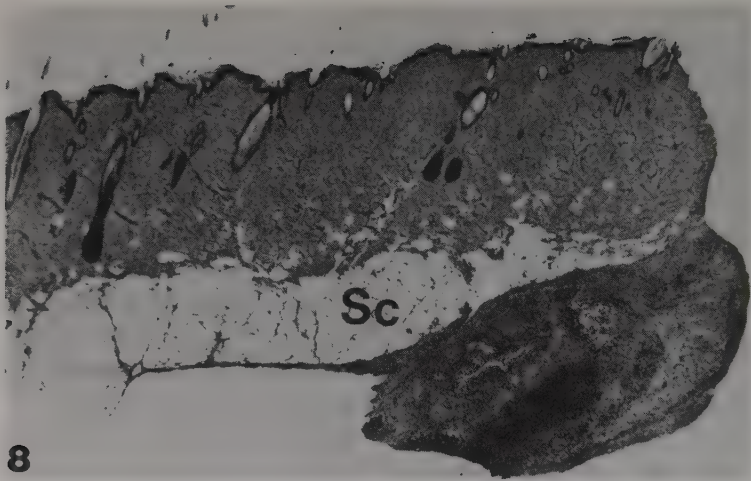


Abb. 8: Versuchsgruppe II, 4 Monate p. op.; Übersicht.
Das unter der Subkutis (Sc) liegende Implantationszentrum (I)
weist eine dichte Zellbesiedlung auf.
(H.E., Vergrößerung x 26)

Die histologischen Ergebnisse der zu verschiedenen Zeiten entnommenen Implantate der zweiten Versuchsgruppe spiegeln ebenfalls Stadien der Wundheilung wider.

Nach sieben Tagen Verweildauer zeigt sich in der Randzone die Phase der Zellimmigration. Neben den vereinzelt vorkommenden Bindegewebszellen treten die Rundzellen deutlich in den Vordergrund. In der Außenzone sammeln sich vornehmlich Lymphozyten an, während mehr zentral die für einen frühen Zeitpunkt der Wundheilung typischen segmentkernigen Granulozyten und Riesenzellen vorzufinden sind.

Einundzwanzig Tage post operationem zeigt sich ein mit der ersten Versuchsgruppe vergleichbares Bild. Die Randzone der Implantate weist einen Wandel bezüglich Zellart und Zellzahl dahingehend auf, daß die bindegewebigen Elemente gegenüber den Entzündungszellen nun ein deutliches Übergewicht erlangt haben. Letztgenannte nehmen in zentripetaler Richtung an Dichte zu, so daß anhand des von außen nach innen sich ändernden Zellmusters ein Fortschreiten des Einheilungsprozesses abgelesen werden kann.

Das zehnwöchige, wie auch das viermonatige Stadium vermittelt ein vergleichbares Bild. Hierbei haben sich die einzelnen Phasen noch deutlicher ausdifferenziert. Die Einheilungsphase ist bei den Implantaten der zweiten Versuchsgruppe noch nicht abgeschlossen, ein Faktum, das durch die relativ hohe Zellzahl im Pelletzentrum demonstriert wird. Im Vergleich zur ersten Gruppe scheint der Prozeß der Wundheilung zeitlich verzögert, jedoch ausgeprägter zu verlaufen.

c. Versuchsgruppe III, Elastin, getrocknet und vakuumverpackt

Rinder-Bauchfaszie

7 Tage Verweildauer

Die Übersichtsaufnahme zeigt, daß das im Schnitt bohnenförmig erscheinende Implantat von einem oberflächlich parallel dazu angeordneten, relativ breiten, stark von Zellen durchsetzten, bindegewebigen Saum umgeben ist. Die Zellinvasion erstreckt sich rundherum in breiter Fläche, sowohl auf der der Subkutis wie der Muskulatur zugewandten Seite des Pellets (Abb. 9 a). In dieser Invasionszone befinden sich zahlreiche eingelagerte Granulozyten, daneben Rundzellen in unterschiedlicher Verteilungsdichte. Die optische Trennung zwischen Körpergewebe und Implantat ist gegeben durch die unterschiedliche Verlaufsrichtung der elastischen Fasern und die vergleichsweise relative Zellarmut im Pellet (Abb. 9 b). Die Zellen sind über die Pelletfläche diffus verteilt, wobei die Randzone stärker betroffen ist. Am häufigsten sind segmentkernige Granulozyten zu beobachten, wogegen die übrigen Rundzellen, wie Plasmazellen, Lymphozyten und Histiozyten, in den Hintergrund treten. Bindegewebszellen spielen im Pellet eine untergeordnete Rolle. Von der Außenzone findet eine spärliche Vaskularisation statt.



Abb. 9 a:

Versuchsgruppe III, 7 Tage p.op.
Übersicht.

Das zentral liegende Implantat
(I) wird von einem breiten,
stark invadierten Bindegewebs-
mantel umgeben (→).

(H.E., Vergrößerung x 18)

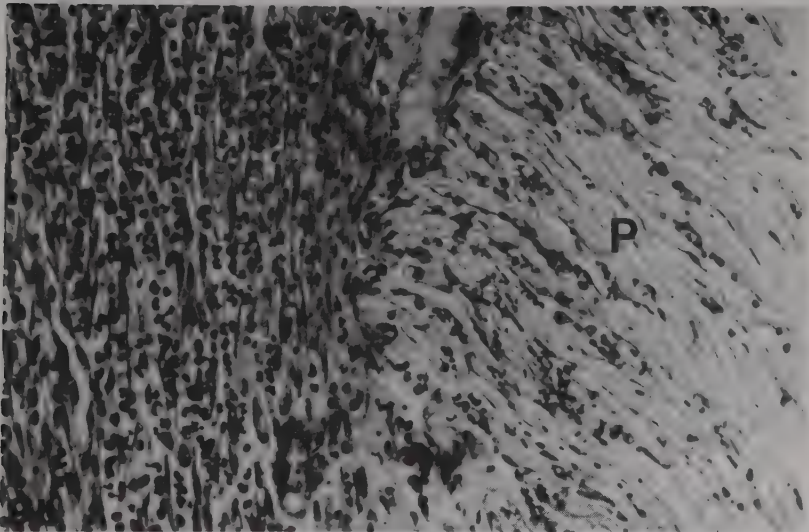


Abb. 9 b: 7 Tage p. op.; Ausschnitt aus der Randzone. Links: zellreicher Bindegewebssaum mit zahlreich eingelagerten Granulozyten. Rechts: zwischen die elastischen Fasern des Pellets (P) sind Rundzellen eingewandert.
(H.E., Vergrößerung x 250)

3 Wochen Verweildauer

Das zweite untersuchte Stadium veranschaulicht im Vergleich zu dem Befund am siebten Tag post implantationem eine starke Abnahme der Zellimmigration. Die Übersicht demonstriert vielmehr eine Zellarmut im und um das Pellet. Die Grenzzone wird bestimmt von einem sehr feinen, locker strukturierten Bindegewebsmantel (Abb. 10 a), von dem aus an wenigen Stellen Züge in die Pellets substanz ziehen (Abb. 10 b). Die äußeren Fasern sind zirkulär und etwas kompakter angeordnet, wogegen die inneren an das Implantat angrenzend oder in dieses hineinziehend, locker strukturiert netzartig verspannt sind. Bei den in die Zwischenräume der elastischen Fasern des Pellets hineinziehenden Zellstränge handelt es sich um Fibrozyten und Fibroblasten, wogegen Rundzellen weniger vorzufinden sind. Im Pellet sind einzelne Lymphozyten disseminiert verteilt.

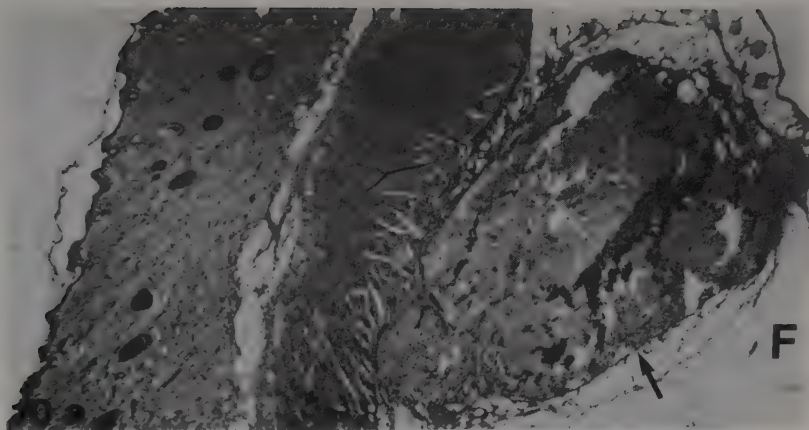


Abb. 10 a.: Versuchsgruppe III, 3 Wochen p. op.; Übersicht.
 Das Implantat wird von einem sehr feinen Bindegewebssaum (→)
 und Fettgewebe (F) umschlossen.
 (H.E., Vergrößerung x 16)

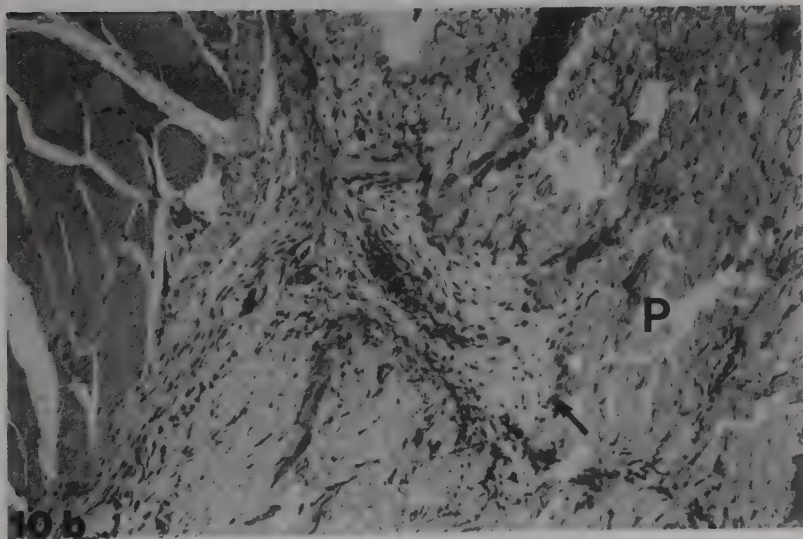


Abb. 10 b: 3 Wochen p. op.: Vom Bindegewebssaum ausgehende, zentripetal gerichtete Zellsprossung (→). Zahlreiche Fibroblasten und nur wenige Rundzellen sind immigriert (P = Pellet, M = Muskulatur).
 (H.E., Vergrößerung x 102)

10 Wochen Verweildauer

Auch im dritten Stadium ist das Pellet von einer feinen Mantelzone als Grenzschicht zwischen Implantat und umgebendem Gewebe sowie einer locker strukturierten Außenzone und einem kompakt erscheinenden Zentrum charakterisiert (Abb. 11 a). Die Randzone besteht aus wenigen zirkulär und parallel verlaufenden Bindegewebslagen (Abb. 11 b). Neben Fibrozyten und Fibroblasten sind vereinzelt Riesenzellen zu beobachten (Abb. 11 c). Die Vaskularisation ist in diesem Bereich spärlich.

Die daran anschließende Implantationszone weist eine lockere Strukturierung der in weiten Maschen netzartig aufgespannten Bindegewebsfasern auf (Abb. 11 d). In den Zwischenräumen sind hauptsächlich Fibrozyten, Fibroblasten, Lymphozyten und Plasmazellen eingelagert. In zentripetaler Richtung verdichten sich die elastischen Fasern, Zellen sind nur spärlich vorhanden. Es handelt sich dabei nahezu ausschließlich um Fibroblasten. Rundzellen sind hier nur vereinzelt auffindbar.

Eine Vaskularisierung dieser Bereiche hat nicht stattgefunden.

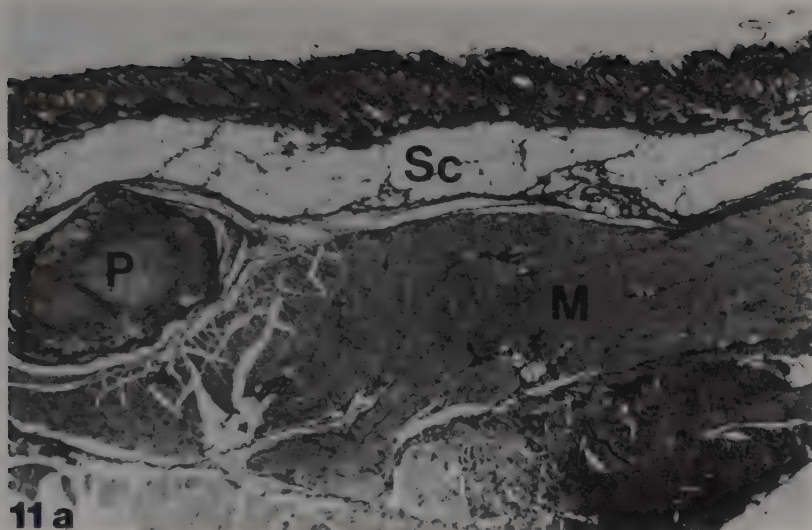


Abb. 11 a: Versuchsgruppe III, 10 Wochen p. op.; Übersicht.
Lage des zwischen Subkutis (Sc) und Muskulatur (M) eingewachsenen
Pellets (P).
(H.E., Vergrößerung x 26)

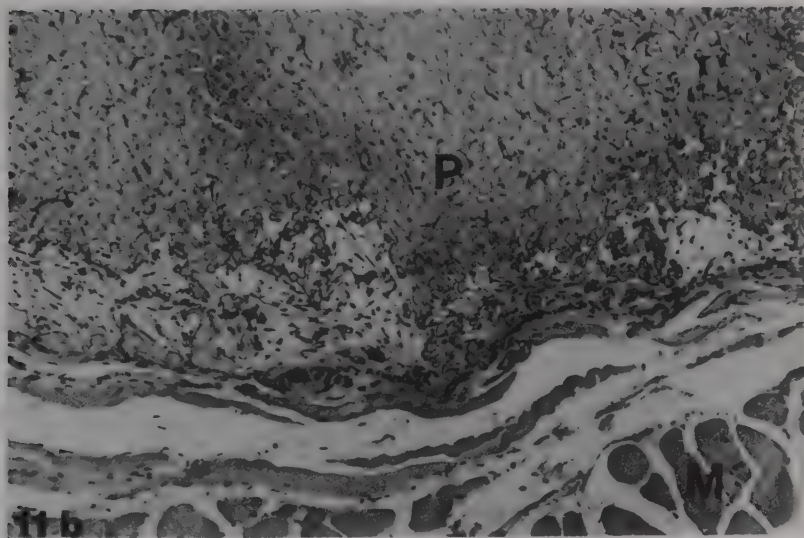


Abb. 11 b: 10 Wochen p. op.; Ausschnitt aus der Randzone des Pellets (P).
Zwischen der Muskulatur (M) und dem Implantat befindet sich
der locker strukturierte Bindegewebsaum.
(H.E., Vergrößerung x 102)

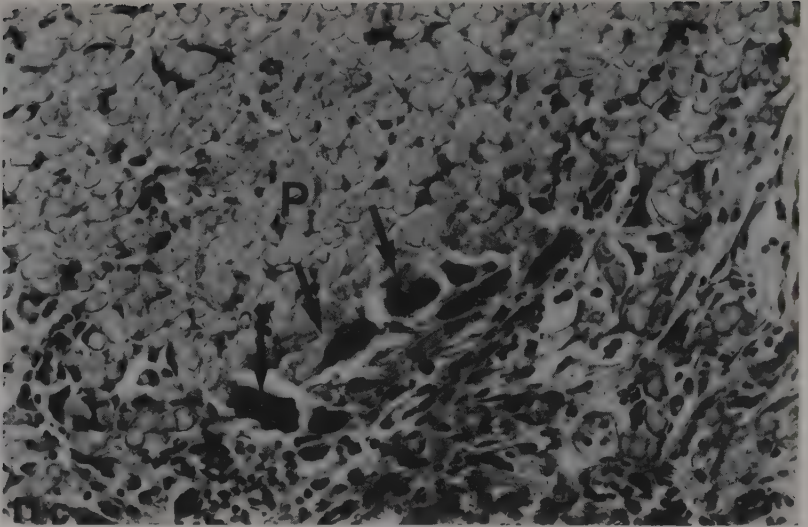


Abb. 11 c: 10 Wochen p. op.; Ausschnitt aus Abb. 11 b.

An der Grenzschicht zwischen dem Bindegewebssaum und den elastischen Fasern des Pellets (P) befinden sich Riesenzellen (→).

(H.E., Vergrößerung x 256)

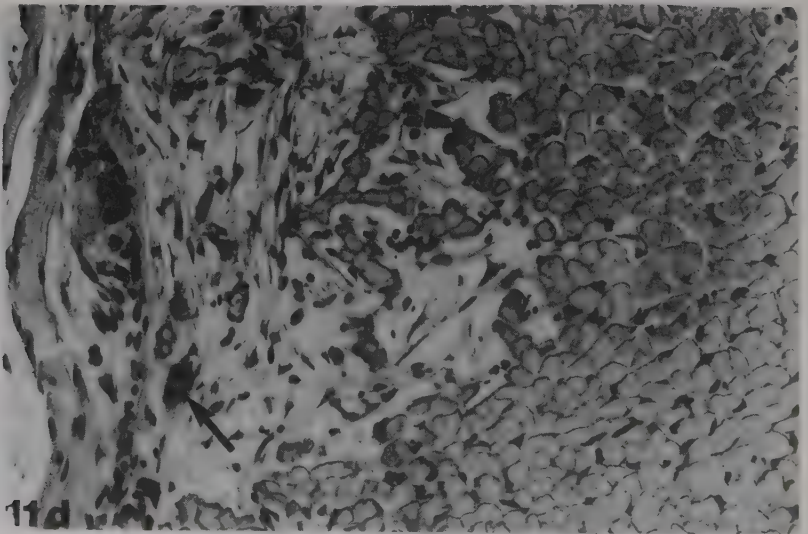


Abb. 11 d: 10 Wochen p. op.; Ausschnittsvergrößerung der Randzone.

Der an das Implantat angrenzende Bindegewebssaum ist stellenweise netzartig verspannt. Auch hier treten vereinzelte Riesenzellen auf (→).

(H.E., Vergrößerung x 410)

4 Monate Verweildauer

Das Pellet ist gut an das umgebende Gewebe adaptiert (Abb. 12 a). Es ist umfaßt von einem zirkulär verlaufenden, sehr feinen, stellenweise unterbrochenen Bindegewebssaum, dessen Fasern und Fibrozyten parallel und zirkulär angeordnet sind (Abb. 12 b). Vornehmlich an der der Subkutis zugewandten Seite fehlt stellenweise diese Umrandung, so daß das maschenartig aufgespannte subkutane Gewebe direkt mit dem Implantat in Verbindung tritt (Abb. 12 c). Die Zellzahl und die -typen entsprechen in diesen Außenzonen der normalen Gewebestruktur. Die Randzone des Pellets ist locker, fast wabenartig strukturiert. Zwischen die elastischen Faserbündel ziehen netzartig verspannte Bindegewebszüge (Abb. 12 d). Lymphozyten sind in sehr geringer Zahl eingelagert.

Im Zentrum des Pellets ist wie im zuvor beschriebenen Stadium eine zunehmende Verdichtung der elastischen Fasern bei gleichzeitiger starker Abnahme der zellulären Elemente (Fibrozyten) zu beobachten. Zellen treten hier nicht auf. Die Vaskularisation des Pellets ist spärlich. Nur im äußersten Randbereich sind vereinzelt Kapillaren eingesproßt.

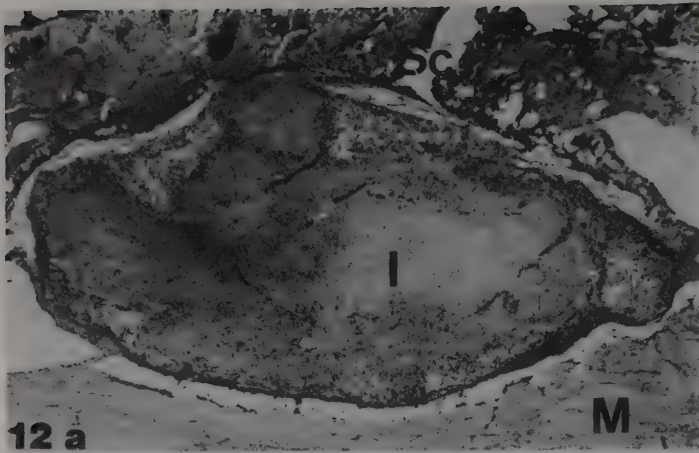


Abb. 12 a: Versuchsgruppe III, 4 Monate p. op.
Übersicht über das zellarme, zwischen Subkutis (Sc) und
Muskulatur (M) liegende Implantat (I).
(H.E., Vergrößerung x 17)

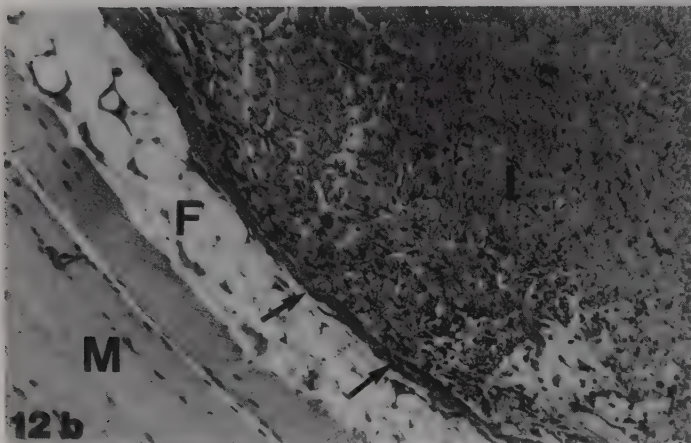


Abb. 12 b: 4 Monate p. op. - Das Implantat (I) ist durch einen sehr feinen
Bindegewebsaum (→) vom Fettgewebe (F) und von der Muskulatur
(M) abgegrenzt. Zwischen den elastischen Fasern sind nur wenige
Bindegewebszellen eingelagert.
(H.E., Vergrößerung x 102)

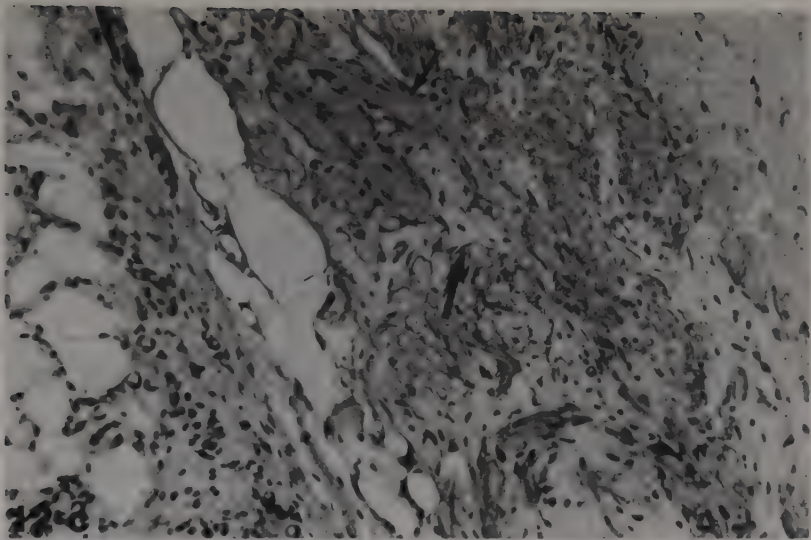


Abb. 12 c: 4 Monate p. op.; Ausschnitt aus Abb. 12 b.
Darstellung eines zwischen den elastischen Fasern netzartig
verspannten Bindegewebszuges (→).
(H.E., Vergrößerung x 160)

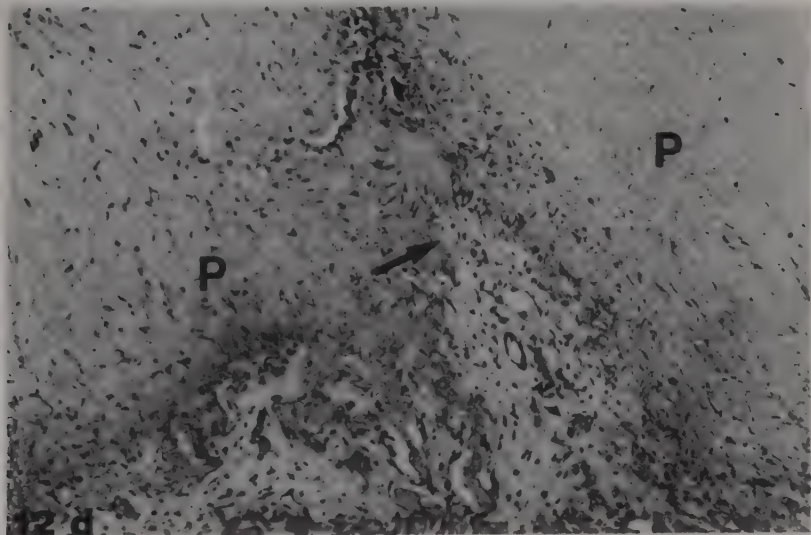


Abb. 12 d: 4 Monate p. op.; Ausschnitt aus Abb. 12 b.
Ein von der Randzone in das Pellet (P) einsprossender
Bindegewebszug (→) mit geringer Zelldichte und
spärlicher Vaskularisation.
(H.E., Vergrößerung x 102)

Verfolgt man den Einheilungsprozeß der dritten Versuchsgruppe anhand der histologischen Befunde, so entspricht dieser weitestgehend der physiologischen Norm. Der Vorgang beschränkt sich fast ausschließlich auf die Randzone des Pellets.

Nach siebentägiger Verweildauer wird das Implantat von einem relativ breiten Bindegewebsmantel zirkulär umschlossen, dessen Innenseite zahlreiche Granulozyten anliegen. Zu diesem Zeitpunkt treten die Rundzellarten in den Hintergrund. Dieses Bild, das der frühen proliferativen Phase der Wundheilung entspricht, wandelt sich im Verlauf der weiteren Einwachsung des Implantats. Es findet eine fortschreitende Reduktion der Zahl der zellulären Elemente statt. Ebenso ändert sich das Zellmuster. Sieben Tage nach der Implantation dominieren neben Fibrozyten segmentkernige Granulozyten, nach drei bzw. zehn Wochen Verweildauer werden diese vollständig von Lymphozyten und Plasmazellen abgelöst.

Nach vier Monaten zeigt sich ein dem physiologischen Verlauf der reparativen Phase entsprechendes Bild. Die Rundzellinvasion ist zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen, was durch die geringe Anzahl der meist degenerierenden Entzündungszellen veranschaulicht wird. Dominierend sind in dieser, die Wundheilung abschließenden Phase, die Bindegewebelemente, die durch ihre netzartige Struktur das Implantat in das es umgebende Gewebe integrieren.

- d. Versuchsgruppe IV, Elastin, getrocknet und in Glyzerin
ingelegt
Rinder-Bauchfaszie
7 Tage Verweildauer

Die Übersichtsvergrößerung zeigt eine frühzeitige Verwachsung des Implantates mit dem umgebenden Gewebe. Die elastischen Fasern des Pellets stellen eine relativ kompakte und homogene Masse dar. In den Randbezirken sind lokale Verdichtungsherde erkennbar (Abb.13). An diesen Stellen sprossen lokal unterschiedlich stark Zellen und Fasern vom umliegenden Bindegewebe ein.

Es handelt sich in der Mehrzahl um Fibroblasten, die in zentripetaler Richtung in die Zwischenräume vordringen. Begleitet werden sie, vornehmlich in vorderster Front, von Rundzellen, hauptsächlich Plasmazellen und Lymphozyten. Vereinzelt sind Histiozyten und segmentkernige Granulozyten zu beobachten. Die Besiedlung des Implantates mit den vorgenannten Zelltypen ist jedoch sehr schwach ausgeprägt.

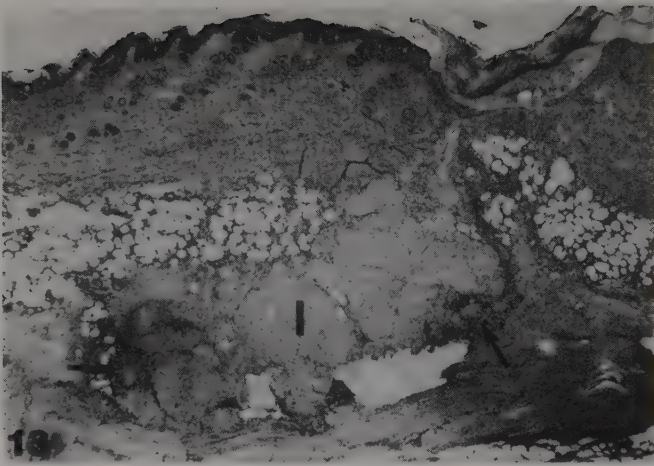


Abb. 13: Versuchsgruppe IV, 7 Tage p. op.; Übersicht über das eingewachsene Implantat (I). Randständig befinden sich zellreiche, lokale Verdichtungsherde (→).
(H.E., Vergrößerung x 18)

3 Wochen Verweildauer

Das zwischen die Hautmuskulatur und die Subkutis eingebettete Implantat weist bei Übersichtsvergrößerung eine wabige Struktur auf. Von der Peripherie sprossen zellreiche Bindegewebszüge ein, die fingerförmig in das Pellet hineinziehen. Es handelt sich um zentripetal angeordnete Fibroblasten und Fibrozyten, zwischen denen Kollagenfasern liegen. Weiterhin ist eine geringe lymphozytäre Infiltration zu beobachten. Diese Bereiche sind gut vaskularisiert. Die abgegrenzten Pelletbereiche werden repräsentiert durch relativ locker strukturierte, elastische Fasern, in deren Zwischenräume sich zahlreiche Zellen eingenistet haben. Diese sind fast ausnahmslos Bindegewebszellen, wobei sich auch in zellreichen Zonen Riesenzellen befinden (Abb. 14).

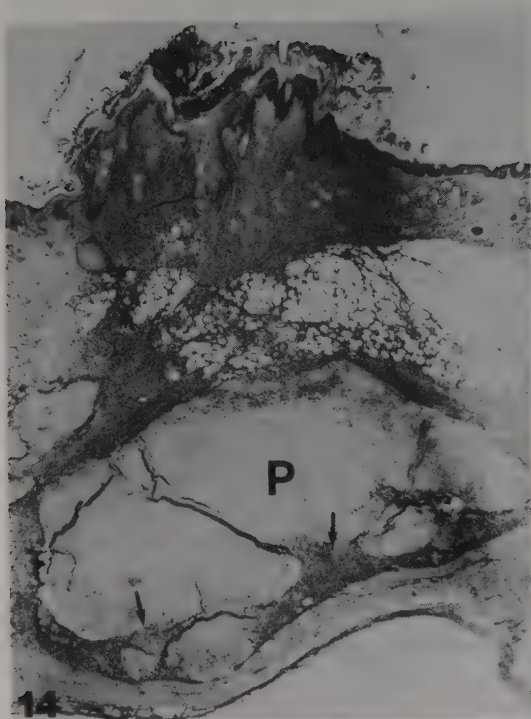


Abb. 14: Versuchsgruppe IV, 3 Wochen p. op.; Übersicht.
Von der Peripherie sprossen zellreiche Bindegewebszüge (→)
in das Pellet (P) ein.
(H.E., Vergrößerung x 22)

10 Wochen Verweildauer

Das Pellet ist in das umgebende Gewebe integriert. Strukturell wird es durch einen zarten, zirkulär verlaufenden Bindegewebssaum von dem umliegenden Gewebe abgegrenzt (Abb. 15). Von dieser Kapsel ziehen massive Bindegewebsstränge in das Implantat, die reichlich mit Gefäßen versehen sind. Neben den Bindegewebszellen herrschen rundzellige Elemente vor. Die elastischen Fasern erscheinen in diesen Zonen aufgelockert. In Zentrum des Pellets ist ein verdichteter Bezirk zu erkennen, der eine deutliche Rundzellimmigration aufweist.

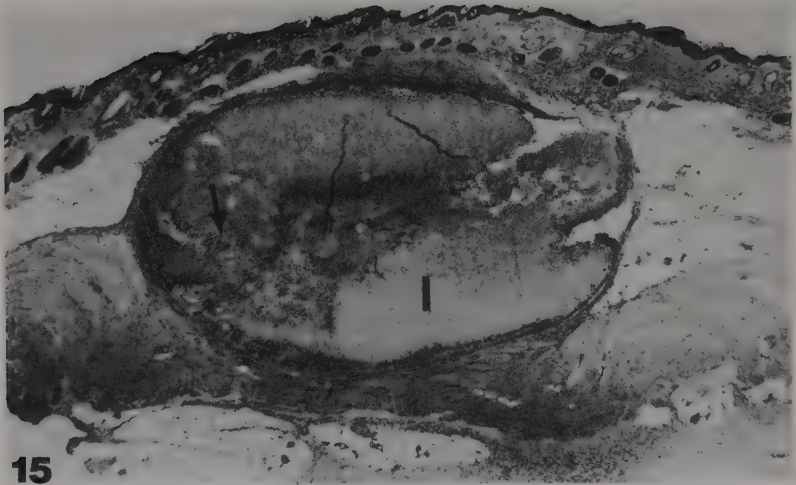


Abb. 15: Versuchsgruppe IV, 10 Wochen p. op.; Übersicht.
Von der umschließenden Bindegewebskapsel ziehen Zellstränge
in das Implantat (I), die die Pellets substanz auflockern (→).
(H.E., Vergrößerung x 23)

4 Monate Verweildauer

Auch im vierten Stadium dieser Implantationsreihe ist das Pellet von einer zarten Bindegewebskapsel umschlossen (Abb. 16). Von diesem Bindegewebssaum ziehen nun jedoch nur spärlich vaskularisierte Zellstränge in den Randbereich des Pellets ein.

Auffällig ist die starke Dominanz leukozyitärer Zellen. Es handelt sich hauptsächlich um segmentkernige Granulozyten, die stellenweise gehäuft zwischen den meist verbindungslos erscheinenden elastischen Fasern liegen. Lymphozyten und Histiozyten spielen nur eine untergeordnete Rolle, ebenso wie Fibroblasten und Fibrozyten, die zentral völlig verdrängt, nur noch in den Randzonen auffindbar sind. Gefäßanschnitte treten kaum in Erscheinung.



Abb. 16: Versuchsgruppe IV, 4 Monate p. op.; Übersicht.
Die vorderen in das Pellet (P) eingedrungenen Bindegewebszüge
sind nur noch als Reste in den Randgebieten zu erkennen (→).
(H.E., Vergrößerung x 25)

Die frühen Implantationsstadien - sieben bzw. einundzwanzig Tage - lassen in der vierten Versuchsgruppe nur eine geringgradige zelluläre Reaktion erkennen. Entzündungszellen treten kaum in Erscheinung. Bindegewebige Elemente umschließen das Pellet und ziehen teilweise fingerförmig in zentripetaler Richtung zwischen die vorgegebenen Strukturen. All diese Vorgänge entsprechen der reparativen Phase der Wundheilung, die sich physiologischerweise gleichförmig bei steter Abnahme der Zellzahl und gleichzeitiger Zunahme der strukturellen Elemente über die nächsten zwei Stadien hinweg fortsetzen müßte. Dieser Vorgang vollzieht sich jedoch nicht in der erwarteten Art, sondern es kommt nach zehn Wochen, ausgeprägter nach vier Monaten, zu einer starken Vermehrung von Entzündungszellen, vornehmlich segmentkerniger Granulozyten. Weiterhin erscheint in diesen Zonen die Pellets substanz aufgelockert, so daß die nun stattgehabte starke entzündliche Zellinvasion als Fremdkörperreaktion zu deuten ist.

D. Diskussion der Ergebnisse

Werden die Veränderungen in den einzelnen Versuchsgruppen während der verschiedenen Implantationszeitpunkte betrachtet, zeigt sich, daß die Reaktion des tierischen Organismus auf die Implantation der verschieden aufbereiteten Elastinpräparate überwiegend durch Unterschiede in der Zellzahl und Zellart sowie deren Immigrationstiefe charakterisiert ist.

Was den Einheilungsprozeß der Pellets im Sinne der Wundheilung betrifft, so vollzieht sich dieser bei allen untersuchten Pelletaufbereitungen gleich, jedoch mit unterschiedlicher zeitlicher Verzögerung.

In allen vier Versuchsgruppen zeigte sich nach siebentägiger Verweildauer der Implantate ein vergleichbares Übersichtsbild. Die Pellets waren in das umgebende Gewebe - Subkutis einerseits und Bauchmuskulatur andererseits - integriert und bezüglich Form und Größe gegenüber dem Implantationszeitpunkt unverändert. Das sie unmittelbar umgebende Gewebe zeigte eine unterschiedlich starke Zellinvasion, die als Randsaum bezeichnet wird. In den Versuchsgruppen eins und drei umgaben die eingewanderten Zellen das ganze Pellet, wogegen in den Gruppen zwei und vier lokal begrenzte, zelluläre Randinvasionen auftraten. Bei der Invasion wurde weder die Seite der angrenzenden Subkutis noch die der Muskulatur bevorzugt. In den Gruppen eins und zwei waren zu diesem Zeitpunkt einzelne, vom zirkulären Randsaum ausgehende, lokal begrenzte, in Richtung Pelletzentrum ziehende Zellstränge zu beobachten, die von einzelnen Kapillaren begleitet wur-

den. Die Art der immigrierten Zellen war bei den verschiedenen Implantaten sehr unterschiedlich. In der ersten Versuchsgruppe waren basophile Rundzellen, wie Lymphozyten, Plasmazellen und vereinzelt segmentkernige Granulozyten prominent, Bindegewebszellen nur in der Minderzahl vorhanden. Ein vergleichbares Verteilungsmuster war auch in der zweiten Gruppe vorhanden. Hier traten häufig neutrophile Granulozyten auf und vereinzelt auch Riesenzellen und eosinophile Granulozyten. Diese in beiden Fällen ausgeprägte "Entzündungszone" betraf lediglich die Peripherie des Pellets und bezog das umliegende Gewebe - Subkutis einerseits und Muskulatur andererseits - nicht mit ein.

In den Versuchsgruppen drei und vier befanden sich um die Pellets hauptsächlich Fibroblasten und Fibrozyten, die von wenigen lymphozytären und histiozytären Zellen sowie segmentkernigen Granulozyten begleitet wurden.

Bei den Implantaten der ersten beiden Gruppen - E2 und E5 - war neben einer geringgradigen entzündlichen Reaktion vornehmlich das Bild einer Wundheilung zu beobachten. Die Besiedlung zentraler Pelletabschnitte war gering. Sie erfolgte nach dem zuvor beschriebenen Zellverteilungsmuster. Die Pelletstruktur war nach sieben Tagen Verweildauer bei allen Implantaten erhalten geblieben.

Drei Wochen nach der Implantation war der histologische Befund der entnommenen Präparate gegenüber dem zuvor beschriebenen Stadium deutlich verändert. Es hatte eine starke, von der Randzone ausgehende, auf das Pelletzentrum fortschreitende Zellinvasion stattgefunden.

Die Implantate waren in allen Versuchsgruppen durch einen schmalen Bindegewebssaum, der oberflächenparallel verlaufende Fibrozyten und Fasern enthielt, getrennt. An diese Kapsel schloß sich nach innen eine Zone der Zellinvasion an. In den ersten beiden Gruppen zogen von diesem Randgewebssaum aus fingerförmige, langgestreckte Zellstränge in das Innere des Pellets hinein. In den Implantaten der vierten Versuchsgruppe kam es durch die von der Außenzone einsprossenden Bindegewebszüge zu einer Septierung des Pellets. Auch hier war die Zelleinwanderung stärker ausgeprägt als nach sieben Tagen Verweildauer. Eine Ausnahme hierzu bot die dritte Versuchsgruppe, in der nur eine geringe Anzahl von Zellen in das Pellet eingewandert war.

In allen vier Versuchsgruppen waren Bindegewebszellen im Pellet viel häufiger als rundzellige Elemente. Fibrozyten und Fibroblasten waren Hauptbestandteil der Rand-Invasionszone, wogegen die basophilen Rundzellen in erster Linie in der Mitte des Pellets, dort jedoch nur vereinzelt und meist degenerierend, vorkamen. Granulozyten waren in geringer Zahl in den Gruppen eins und zwei nachweisbar. In den Präparaten der Gruppen zwei und vier waren Riesenzellen zu beobachten. Sie lagen in der Randzone und sind im Sinne einer Fremdkörperreaktion zu deuten. Die Implantate der ersten beiden und der vierten Versuchsgruppe waren drei Wochen nach der Implantation vaskularisiert. Die Gefäße beschränkten sich in der zweiten Gruppe auf den Rand der Pelletaußenzone, während sie in den Gruppen eins und vier von der Peripherie, den fingerförmigen Zellsprossungen folgend, in das Pellet einwuchsen. Die Gefäße waren blutgefüllt. In den Präparaten der dritten Gruppe war auch nach einer Verweildauer von drei Wochen keine Vaskularisation aufgetreten.

Nach zehn Wochen waren alle Implantate der vier Gruppen strukturell in das umgebende Gewebe integriert. Die Pellets waren wie im vorherigen Stadium von einem feinen, locker gefügten Bindegewebsmantel umsäumt, der von oberflächenparallel verlaufenden Fibrozyten und Kollagenfasern gebildet wurde. Neben den Bindegewebszellen traten in allen Versuchsgruppen Rundzellen auf, besonders zahlreich in der zweiten Gruppe, vereinzelt in der dritten Gruppe. Eine weitere Gemeinsamkeit in den Präparaten aller Versuchsgruppen waren die von der Außenzone einsprossenden Gefäße.

Das Zentrum aller implantierten Pellets war zehn Wochen nach der Implantation gefäßfrei. In diesem Bereich wurden in den Präparaten der ersten Versuchsgruppe nur wenige, meist degenerierende, sich unregelmäßig zwischen die elastischen Fasern einreihende Rundzellen beobachtet. In der zweiten Gruppe trat eine starke entzündliche Reaktion in Form eines dichten, zirkulär verlaufenden Zellwalles auf. Die Zellimmigration verlief hiervon ausgehend fingerförmig in Richtung auf das Pelletzentrum. Bestimmt wurde in dieser Zone das Zellmuster von rundzelligen Elementen, wogegen die Bindegewebszellen stark in den Hintergrund traten.

In den Implantaten der Versuchsgruppen drei und vier waren zehn Wochen post implantationem ähnliche Befunde im Zellverteilungsmuster zu erheben. Die Zellimmigration war jedoch auf die äußeren Implantatbereiche beschränkt. Die Dichte hatte, vor allem in den Präparaten der Gruppe vier, im Vergleich zu den Befunden drei Wochen nach der Implantation stark abgenommen.

Nach viermonatiger Verweildauer zeichneten sich deutliche Unterschiede zwischen den Implantaten der vier Gruppen ab. Dies betrifft jedoch nicht die Randzone der Pellets. In allen vier Gruppen waren die Pellets in das umkleidende subkutane Binde- und Fettgewebe einerseits und in die Muskulatur andererseits integriert. Auch waren zu diesem Zeitpunkt alle Implantate nur noch von einem aus wenigen Fibrozyten und Kollagenfasern bestehenden, zirkulär verlaufenden Bindegewebsmantel umgeben. In der vierten Versuchsgruppe fehlte dieser zum Teil, vornehmlich auf der der Subkutis zugewandten Seite. In den Proben der Versuchsgruppen eins und drei waren von der Kapsel ausgehend Bindegewebszüge mit Fibroblasten und Fibrozyten zwischen die elastischen Fasern des Pellets eingewachsen. Hier waren nur wenige Rundzellen vorhanden. Nach innen nahm die Zahl der immigrierten Zellen ab. Das Zentrum der Implantate war zellfrei. Die Randzone der Implantate der ersten Gruppe war gut, die der dritten spärlich vaskularisiert.

Ein zu den beiden beschriebenen Präparaten geradezu konträres Bild zeigten die Implantate der zweiten Versuchsgruppe. Diese Pellets zeichneten sich durch Zellreichtum der zentralen Bereiche aus. In der Implantataußenzone fügten sich ebenfalls überwiegend Bindegewebszellen zwischen die vorgegebenen elastischen Fasern. Im Inneren des Pellets traten jedoch Entzündungszellen immer mehr in den Vordergrund. In diesem Bereich waren auch einzelne Riesenzellen zu beobachten. Die hier bis zum Zentrum durchgehende Vaskularisation konnte als geringgradig bezeichnet werden.

Ein ähnliches Bild zeigte zu diesem Zeitpunkt die vierte Versuchsgruppe. Auch hier ziehen vom Bindegewebssaum ausgehend Zellstränge in das Implantat hinein, jedoch nur

spärlich. Auffällig ist die Dominanz der Entzündungszellen, in erster Linie der segmentkernigen Granulozyten. Die Vaskularisation der Pellets aller Versuchsgruppen war nur in den frühen Implantationsstadien gut ausgeprägt, aber meist auf die Randzone beschränkt. In den späten Einheilungsphasen erfuhr diese eine deutliche Regression, so daß in keiner Implantationsgruppe von einer Revitalisierung des Pellets gesprochen werden kann. Eine Veränderung in der Struktur, Form und Größe des Implantats trat mit Ausnahme der späten Stadien der vierten Versuchsgruppe nicht ein.

Anhand der histologischen Befunde kann gesagt werden, daß sich Elastinprothesen bovinen Ursprungs als heterologe Transplantate eignen. Entscheidend scheint dabei die Art der Aufbereitung zu sein.

Bei einem Vergleich dieser Resultate mit denen in der Literatur angegebenen muß grundsätzlich zwischen den Ergebnissen nach Implantationen synthetischen Materials und denen nach Transplantation heterologer Prothesen unterschieden werden. Erstere werden, wie im Literaturteil zitiert, entweder vom Organismus akzeptiert oder es kommt als Folge einer Fremdkörperreaktion zur Ausbildung einer Capsula fibrosa. Diese Reaktion unterscheidet sich deutlich von den Reaktionen, die in der vorliegenden Arbeit aufgeführt wurden. Eine künstliche Plastik wird vom umgebenden Gewebe durch eine Bindegewebskapsel, bestehend aus zirkulär verlaufenden, kollagenen Fasern und einer prothesennahen, Entzündungszellen enthaltenden Schicht demarkiert. Im Gegensatz hierzu wird ein heterologes Elastinpellet in das umgebende Gewebe integriert. Die aufge-

tretenen entzündlichen Reaktionen sind mit Ausnahme der vierten Versuchsgruppe im Sinne der Wundheilung zu sehen. Auch bei der vierten Gruppe kann histologisch nicht von einer Demarkation, sondern eher von einem Abbau des Prothesenmaterials gesprochen werden. Werden die Ergebnisse dieser Arbeit mit denen von Horsch et al. (1978), Gay et al. (1976) und Pahre (1980) angeführten Beobachtungen bei Transplantation denaturierten Kollagens bovinen Ursprungs verglichen, so ergeben sich Gemeinsamkeiten, die in vier Punkten zusammengefaßt werden können:

1. Eine Revitalisierung von Elastin- sowie von Kollagenpellets findet nicht statt.
2. Die unterschiedliche Reaktion des Organismus auf die Implantation von verschieden vorbereiteten Pellets besteht im wesentlichen durch Unterschiede in der Zellzahl, der Zellart und der Immigrationstiefe.
3. Die Einheilung der Implantate erfolgt nach dem Ablauf der Wundheilung, wobei der Höhepunkt der zellulären Reaktionen in allen Versuchsgruppen deutlich zeitverzögert auftritt.
4. Für die Verwendbarkeit der Prothesen bovinen Ursprungs als heterologe Transplantate scheint die Art der Aufbereitung entscheidend zu sein.

Abweichend von diesen Ergebnissen verhalten sich die Erfahrungen von Horsch et al. (1978) mit Transplantation boviner Kollagenprothesen als heterologer Gefäßersatz. In seinen Versuchen kam es nach 90-100 Tagen zum Abbau der implantierten Prothese und weiterhin zum Ersatz durch

homologes, funktionsgerechtes Gewebe (150-200 Tagen). Hierbei scheint das Interponat neben dem Gewebersatz die Aufgabe einer Leitschiene und der Gewebeinduktion zu übernehmen. Als ähnliches Resultat könnten die Befunde nach viermonatiger Verweildauer von Elastinprothesen der vierten Versuchsgruppe gewertet werden.

Faßt man die Ergebnisse aus dieser Arbeit zusammen, so müssen die Präparate der dritten Versuchsgruppe (Elastin, getrocknet und vakuumverpackt, ohne jegliche Zusätze) als die geeignetsten Transplantate angesehen werden. Bei ihnen traten die geringsten zellulären Reaktionen auf und der Einheilungsprozeß entsprach weitestgehend den physiologischen Normen.

E. Zusammenfassung

Die Verwendbarkeit von Elastin bovinen Ursprungs als Implantationsmaterial wurde an 32 Meerschweinchen getestet. Dabei wurden Elastinpellets verschiedener Herkunft und Aufbereitung (4 Gruppen) kranial der rechten Zitze subkutan implantiert, nach 7 Tagen, 3 Wochen, 10 Wochen und 4 Monaten entnommen und histologisch untersucht.

Die Elastinimplantate der Versuchsgruppen I und II wurden aus Rindereutern, die der Versuchsgruppen III und IV aus Rinderbauchfaszie gewonnen. Die Pellets der Versuchsgruppe I wurden lyophilisiert, die der Gruppe II in PBS eingelegt, die der Gruppe III und IV getrocknet und vakuumverpackt (III) bzw. in Glyzerin eingelegt (IV). Anhand der histologischen Befunde konnten folgende Ergebnisse ermittelt werden:

Die Einheilung der Elastinpellets vollzog sich gemäß dem Ablauf einer Wundheilung. Nach 7 Tagen waren in allen Versuchsgruppen mononukleäre Entzündungszellen nachweisbar, deren Zahl 3 Wochen nach der Implantation ein Maximum erreichte. Zellimmigration und Vaskularisation des Pellets verliefen zentripetal. 10 Wochen post operationem hatte eine Umverteilung zugunsten der Bindegewebszellen stattgefunden. Nach viermonatiger Verweildauer waren Unterschiede im histologischen Befund zu verzeichnen. In der ersten und dritten Versuchsgruppe waren die Pellets reich an Bindegewebsfasern. Sie enthielten nur wenige Zellen, wohingegen sich im Bereich der Implantate der Gruppen II und IV zentral noch Entzündungszellen nachwei-

sen ließen. In der IV. Versuchsgruppe war ein Strukturverlust des Implantates nach 4 Monaten zu beobachten.

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß lyophilisiertes (Gruppe I) und getrocknetes, vakuumverpacktes Elastin (Gruppe III) aus Eutern oder Bauchfaszien vom Rind als heterologes Transplantat verwendet werden kann.

Als fraglich ist die Verwendung in PBS eingelegter Proben (Gruppe II) zu beurteilen, wogegen der Einsatz getrockneter, in Glyzerin eingelegter Pellets (Gruppe IV) nicht indiziert ist.

F. Summary

32 guinea pigs were tested whether Elastin of bovine origin can be used as an implant or not.

Elastin pellets of different origin and preparation (4 groups) were implanted subcutaneously cranial to the right teat. After 7 days, 3 weeks, 10 weeks and 4 months implants were taken out and examined histologically.

The Elastin grafts of the experimental groups 1 and 2 were obtained out of cattle-udder, those of the experimental groups 3 and 4 out of the abdominal fascia of the cattle. The pellets of group 1 were lyophilised, those of group 2 preserved in PBS, the remaining of group 3 and 4 were dried and vacuum-packed (3) respectively preserved in Glycerin (4). On the basis of the histological findings the following results were determined:

The Elastin pellets were settled according to the progress of healing of a wound. In each experimental group mononuclear inflammatory cells were evident after 7 days. The maximum of the cells was reached 3 weeks after implantation. Immigration of the cells and vascularisation of the pellets developed centripetally. 10 weeks post operationem a distribution of the cells changed to the favour of the connective tissue cells. After 4 months stay in the tissue - mentioned above - differences in the histological findings were noted: In the experimental group 1 and 3 the pellets were rich of fibres and contained only a few cells, whereas in the area of the

implants of group 2 and 4 inflammatory cells were still demonstrated in the center. In group 4 a loss of structure of the implant was observed after 4 months.

On the basis of the present research lyophilised (group I), whereas dried, and vacuum-packed Elastin (group 3), which was obtained out of the udder or abdominal fascia of the cattle can be used as a heterologous transplant.

The use of the tissue - specimens stored in PBS (group 2) is doubtful, whereas the tissue - specimens stored in Glycerin (group 4) should not be used.

G. Literaturverzeichnis

Bässler, R., 1979: Pathomorphologie und Indikation in der plastischen Chirurgie.

Zschr. plast. Chir. 3, 65 - 87

Bargmann, W., 1977: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.

7. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Bohmert, H., 1982: Brustkrebs und Brustrekonstruktion.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Cotta, H.; Martini, A.K., 1981: Implantate und Transplantate in der plastischen Wiederherstellungschirurgie.

Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York

Eibl-Eibesfeldt, I., 1974: Grundriß der vergleichenden Verhaltensforschung.

Piper Verlag, München, Zürich

Freilinger, G.; Holle, J.; Mandl, H.; Frey, M., 1979: Mammarekonstruktion nach tumorchirurgischen Eingriffen.

Wiener Klin. Wschr. Jg. 91, 3, 94 - 97

Gay, S.; Walter, P.; Kühn, K., 1976: Characterization and Distribution of Collagen Types in Arterial Heterografts Originating from the Calf Carotis.

Klin. Wschr. 54, 889 - 894

- Ginsbach, G.; Kühnel, W., 1979: Strukturanalyse der Kapseln um Mammaprothesen.
Zschr. plast. Chir. 3, 28 - 43
- Grossman, A.R., 1976: Augmentation Mammoplasty.
Ch. C. Thomas Verlag, Springfield, Illinois, USA
- Hadfield, G., 1963: The Tissue of Origin of the Fibroblasts of Granulation Tissue.
Brit. J. Surg. 50, 870 - 881
- Hernandez-Richter, H.J.; Struck, H., 1974: Vorgänge der Wundheilung. In: Chirurgie der Gegenwart, 1. Allgemeine Chirurgie, Kapitel 18
ed. by R. Zenker, F. Deucher, W. Schink
Urban & Schwarzenberg Verlag
- Höhler, H., 1975: Die Rekonstruktion der weiblichen Brust nach radikaler Mastektomie.
In: Plastische Chirurgie des Kopfes, des Halsbereiches und der weiblichen Brust
ed. by H. Bohmert, 192 - 197
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Horsch, S.; Pichlmaier, H.; Walter, P.; Landes, Th., 1978: Heterologer Gefäßersatz von Beckenvenen und infrarenaler Vene cava inferior im Tierexperiment.
Langenbecks Arch. Chir. 344, 225 - 238
- Hüller, R., 1975: Die histologische Untersuchung des Heilungsablaufs an experimentellen Hautwunden bei Ratten.
Hannover, Tierärztl. Hochschule, Diss.

- Jungermann, K.; Möhler, H., 1980: Biochemie.
Springer Verlag, Heidelberg
- Kaufmann, M.; Komitowski, D.; Schneider-Affeld, F.; Kubli, F., 1979: Histochemische und elektronenmikroskopische Untersuchungen bei Kapselfibrosen nach prothetischer Augmentation der Brust.
Arch. Gynecol. 90, 288 - 289
- Lyons, A.; Petrucelli, R., 1980: Die Geschichte der Medizin im Spiegel der Kunst.
Du Mont Verlag, Köln
- Lindner, J., 1962: Die Morphologie der Wundheilung.
Langenbecks Arch. Chir. 301, 39 - 67
- Lindner, J., 1972: Die posttraumatische Entzündung und Wundheilung. In: Handbuch der plastischen Chirurgie, Band 1, 1. Teil, Kapitel 6
ed. by E. Gohrbandt, J. Gabka, A. Berndorfer
De Gruyter, Berlin-New York
- Mühlbauer, W., 1982: Komplikationen der Brustrekonstruktion. In: Brustkrebs und Brustrekonstruktion
ed. by H. Bohmert, 202 - 208
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- Meyer-Menk, W.Th.; Hüter, J.; Chatter, M., 1979: Entstehung, Vermeidung und Behandlung der Kapselfibrose.
Arch. Gynecol. 99, 293

- Pahre, K., 1980: Zur Frage der Revitalisierung denaturierten Kollagens.
Tierärztl. Fakultät München, Diss.
- Partridge, S.M.; Davis, H.F.; Adair, G.S., 1955: The Chemistry of Connective Tissues.
Biochem. Journal, Vol. 61, 11 - 20
- Pichlmayr, R.; Grotelüschen, B., 1978: Chirurgische Therapie. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Pichlmayr, R., 1979: Transplantationschirurgie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York
- Prechtel, K., 1975: Die Indikation zur subkutanen Mastektomie aus der Sicht des Pathologen. In: Plastische Chirurgie des Kopfes, des Halsbereiches und der weiblichen Brust.
Ed. by H. Bohmert, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
158 - 163
- Prechtel, K., 1982: Begriffsbestimmung des nicht-invasiven und invasiven Karzinoms der Mamma. In: Brustkrebs und Brustrekonstruktion.
Ed. by H. Bohmert, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
1 - 5
- Ross, R.; Odland, G., 1968: Human Wound Repair.
2. Inflammatory Cells, Epithelial-Mesenchymal Interrelations and Fibrogenesis.
J. Cell Biol. 39, 152 - 168

- Rohren, J.W.; Lütjen-Drecoll, E., 1982: Funktionelle Histologie, Kurzgefaßtes Lehrbuch der Zytologie, Histologische und Mikroskopische Anatomie des Menschen nach funktionellen Gesichtspunkten.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart
- Strömbeck, J.O., 1982: Subcutaneous Mastectomy has to be a Mastectomy. In: Brustkrebs und Brustrekonstruktion.
Ed. by H. Bohmert, Georg Thieme Verlag, Stuttgart
70 - 74
- Schebitz, H.; Brass, W., 1975: Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende.
Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg
- Schmidt, A.J., 1968: Cellular Biology of Vertebrate Regeneration and Repair.
The University of Chicago Press, Chicago-London
- Schwartz, D., 1977: The Proliferation of Elastic Fibres after Scin Incision in Albino Mice and Rats: A Light and Electron Microscopic Study.
J. Anat. 124, 401 - 411
- Sobotta, J.; Hammersen, F., 1975: Histologie, Farbatlas der Mikroskopischen Anatomie.
Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Berlin-Wien
- Theopold, W., 1978: Votivmalerei und Medizin.
Thiemig Verlag, München

Zander, J.; Goebel, R., 1977: Psychologie und Sozialmedizin in der Frauenheilkunde.

Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

Zenker, R.; Deucher, F.; Schink, W., 1973: Chirurgie der Gegenwart. Bd. I

Urban & Schwarzenberg Verlag, München-Wien

Zollinger, H.U., 1962: Die Wundheilung vom Standpunkt der pathologischen Anatomie.

Helv. Chir. Acta 29, 181 - 207

Am Ende gedenke ich Herrn Professor Dr. P. Walter, der mir das Thema zu dieser Arbeit übergab.

Danken möchte ich recht herzlich Frau Professor Dr. I. Rüsse für die Übernahme als Doktorand sowie für Ihre unermüdliche und freundliche Hilfe in Rat und Tat, mit der sie die Fertigstellung dieser Arbeit ermöglichte.

Danken möchte ich ebenso allen Mitarbeitern des Institutes, allen voran Frau Münster, für ihre freundliche Hilfe bei der Anfertigung der Arbeit. Besonderer Dank gilt Frau Dembowy für die gewissenhafte und routinierte Abschrift des Manuskriptes.

Lebenslauf

Am 19.8.1958 wurde ich, Michael Röcken, als zweiter von drei Söhnen meiner Eltern Marianne Röcken, geb. Cichon und des Tierarztes Dr. Hermann Röcken in Kempfenhausen, Bayern, geboren.

Ab September 1964 besuchte ich die Volksschule in Starnberg. Im September 1968 trat ich in das Gymnasium Starnberg über, von dem ich 1974 in das Gymnasium der Benediktiner in Schäftlarn wechselte. Im Sommer 1978 legte ich dort mein Abitur ab und bewarb mich für das Studium der Tiermedizin.

Vom Oktober 1978 bis August 1979 arbeitete ich als wissenschaftliche Hilfskraft am Lehrstuhl für Histologie und Embryologie der Tiere der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Vom Wintersemester 1979 bis einschließlich Wintersemester 1980/81 studierte ich an der Tierärztlichen Fakultät und der Landwirtschaftlichen Fakultät der Universität Wien. Vom Sommersemester 1981 bis Sommersemester 1982 nahm ich das Studium an der Tierärztlichen Fakultät der Justus-Liebig-Universität Giessen, vom Wintersemester 1982/83 an der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München wahr.

Am 2. November 1984 schloß ich das Studium der Tiermedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München mit dem Staatsexamen ab und erhielt im selben Jahr meine Approbation als Tierarzt.

Seit dem 1.5.1985 arbeite ich als wissenschaftlicher Assistent an der Chirurgischen Veterinärklinik der Justus-Liebig-Universität Giessen.

